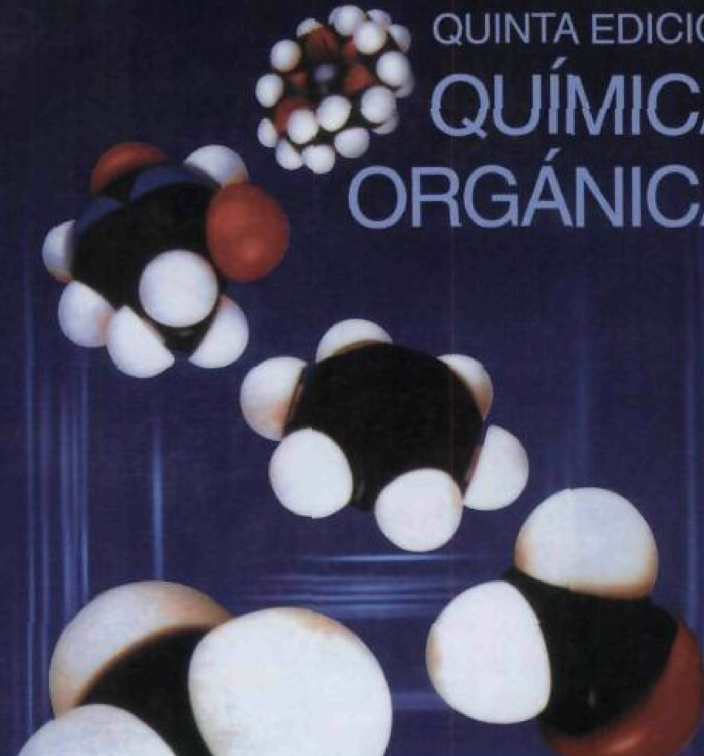
Quimica Organica - 5ta Edicion \ (Spanish

MORRISON Y BOYD

QUINTA EDICIÓN

QUÍMICA ORGÁNICA



PEARSON

Addison Wesley

QUIMICA ORGANICA

Quinta edición

Robert Thornton Morrison
Robert Neilson Boyd
New York University

Versión en español de

Rosa Zugazagoitia Herranz
Universidad Autónoma Metropolitana,
Unidad Xochimilco, México
y
Peter Fiedler
Universidad Técnica Federico Santamaría,
Valparaíso, Chile

Con la colaboración de

Cristina Rock
Universidad Nacional Autónoma de México

MÉXICO • ARGENTINA • BRASIL • COLOMBIA • COSTA RICA • CHILE
ESPAÑA • GUATEMALA • PERÚ • PUERTO RICO • VENEZUELA

Versión en español de la obra titulada *Organic Chemistry, Fifth Edition*, de Robert Thornton Morrison y Robert Neilson Boyd, publicada originalmente en inglés por Allyn and Bacon, Inc., Boston, Massachusetts, E.U.A. Copyright © 1987, 1983, 1973, 1966, 1959.

Esta edición en español es la única autorizada.

Atlacomulco Núm. 500-5° Piso
Col. Industrial Atoto
53519, Naucalpan de Juárez, Edo. de México

CNIEM 1031

ISBN 968 444 340 4

Impreso en México. Printed in Mexico

Prefacio

Al preparar esta quinta edición, la hemos reordenado y reescrito; hemos añadido material nuevo y eliminado otro antiguo, clarificando temas difíciles y actualizando el tratamiento. Para ayudar a los estudiantes a comprender e incentivarlos, hemos utilizado *colores* por primera vez.

Al reordenar la nueva edición nos hemos propuesto dos fines principales. El primero, presentar la química orgánica de forma que los estudiantes la comprendan; para lograrlo, hemos cambiado mucho material a páginas posteriores. Aunque *manejamos* alcoholes al principio como anteriormente, posponemos el análisis sistemático de su complicada química a los capítulos 17 y 18. Los compuestos alicíclicos se han transferido al capítulo 12, y la mayor parte del estudio de la polimerización y de las transposiciones se presenta ahora en capítulos independientes en la segunda parte: *Temas especiales*.

El segundo fin es ofrecer ciertos temas de importancia creciente, de una manera uniforme y enfatizando su importancia en la química orgánica. Para esto, hemos creado nuevos capítulos incluidos en la primera parte: *Los fundamentos*. Estos capítulos, vueltos a redactar y reordenados, contienen mucho material que anteriormente se incluía en los capítulos sobre sustitución nucleofílica, alquenos y alcoholes.

La ciencia de la química orgánica se basa en una sola premisa: que el comportamiento químico está determinado por la estructura molecular. Nuestro acercamiento básico a la reactividad consiste en examinar las diferencias de energía entre reaccionantes y estados de transición. Esto lo logramos analizando —mentalmente y, mediante el uso de modelos, físicamente— las estructuras involucradas. Lo que queremos decir con «estructura molecular» está en constante expansión y nuestra interpretación del comportamiento químico debe reflejar esta situación. *Esta obra fue reordenada y se le adicionaron nuevos capítulos, principalmente, para presentar estos nuevos aspectos de la estructura molecular.*

Cuando todos los participantes en una reacción química están en solución, se encuentran solvatados: los reactivos, los productos y el estado de transición. Nuestro examen *debe* incluir cualquier molécula de disolvente que ayude a formar estructuras y a determinar sus estabilidades. Así, en el capítulo 6, utilizando como ejemplo reacciones de sustitución nucleofílica que los alumnos acaban de estudiar, mostramos cómo la reactividad —y con ella el curso de la reacción— se ve afectada por el **disolvente**. Mostramos lo grandes que pueden ser los efectos del disolvente, cuya presencia puede aumentar —o reducir— la velocidad de una reacción en un factor de 10^{20} y que un cambio de un disolvente por otro puede ocasionar un millón de cambios en la velocidad de una reacción.

Al mismo tiempo, en el capítulo 6, los estudiantes se familiarizarán con los **enlaces secundarios**. Aprenderán que estas fuerzas —ion-dipolo, dipolo-dipolo y Van der Waals— están involucradas en muchos más aspectos que los efectos del disolvente. Comprenderán que la formación de enlaces secundarios entre diferentes moléculas, o bien entre diferentes partes de la misma molécula juega un papel principal en la determinación de la *forma* de

grandes moléculas, como las proteínas y el ADN, formas que determinan, a su vez, sus propiedades biológicas.

Resulta cada vez más claro que el examen de la estructura molecular debe ser *tridimensional*. Para recalcar esto y como ayuda para guiar a los estudiantes a través de esta compleja área de la química orgánica, introducimos los principios de la **estereoquímica**, en tres etapas. En el capítulo 4 damos a conocer los principios de la estereoisomería; en el capítulo 9 tratamos los conceptos de **estereoselectividad** y **estereoespecificidad**. Mostramos cómo la estereoquímica nos ayuda a entender los mecanismos de reacción, cómo esto se puede utilizar para controlar el resultado estereoquímico de una reacción y por qué queremos ejercer dicho control ya que la estereoespecificidad de las reacciones biológicas requieren una igual estereoselectividad en la síntesis de drogas, hormonas y feromonas.

Más adelante, en el capítulo 22, los estudiantes verán que lo aprendido sobre estereoselectividad y estereoespecificidad no sólo se aplica a moléculas estereoquímicamente diferentes, sino también a *partes de la misma molécula* que son estereoquímicamente diferentes. Observarán que partes de una molécula pueden ser o no estereoquímicamente equivalentes y deberán ser capaces de distinguirlo para comprender temas tan amplios y diferentes como espectroscopia RMN así como oxidación y reducción biológicas; deberán aprender, también, los conceptos de *ligantes y caras enantiotópicas y diastereotópicas*.

En el capítulo 20 se muestra que la química tridimensional tiene mayor alcance de lo que generalmente se piensa de la estereoquímica. Hasta ahora, los estudiantes habrán aprendido algo de los efectos polares, estéricos y los efectos del disolvente sobre la reactividad. Existe otra característica estructural que debe tenerse en cuenta: la relación espacial entre átomos y moléculas reaccionantes. *Estar en el lugar correcto* resulta que puede ser el factor más poderoso para determinar la velocidad y el producto de una reacción.

En este capítulo incluimos reacciones que parecen completamente diferentes pero que tienen una cualidad en común: previamente a la reacción, los reaccionantes *se juntan* y *mantienen* exactamente en la posición correcta para que ocurra la reacción. Pueden mantenerse unidos a una molécula enzimática a través de enlaces secundarios, mantenerse en la esfera de coordinación de un metal de transición, o bien pueden ser dos grupos funcionales de una sola molécula. Una vez que se han juntado, el reactivo y el sustrato son —pasajeramente— *parte de la misma molécula*. Y cuando reaccionan gozan de una gran ventaja sobre reaccionantes comunes separados, el resultado es una reacción con una velocidad enormemente aumentada, o con una estereoquímica especial.

El factor gracias al cual se logra esto se denomina **sinforia**: la reunión de los reaccionantes en la relación espacial adecuada. En el capítulo 20 introducimos el concepto con una serie de reacciones en las cuales podemos *observar* y *medir* los efectos sinfóricos: reacciones que involucran efectos de grupos vecinos donde la reunión de los reaccionantes sólo requiere de la rotación en torno a enlaces carbono-carbono. Después examinamos la catálisis mediante complejos con metales de transición: básicamente es la misma clase de proceso, con la excepción de que en este caso los reaccionantes no están sujetos por un carbono, sino por un metal de transición y, lo mismo que con los efectos de grupos vecinos, se aumenta la velocidad —sin el catalizador la reacción no se realiza en absoluto— y se observan profundas consecuencias estereoquímicas. Finalmente, analizamos la catálisis por medio de enzimas y señalamos la notable semejanza con la acción de los metales de transición. Una enzima es mucho más complicada que un complejo metálico y enlaza el sustrato y el reactivo mediante diferentes fuerzas; pero, fundamentalmente, su función es la misma: reunir a los reaccionantes de tal forma que estén *cerca* uno de otro y *en la posición correcta*.

Nos hemos extendido ampliamente sobre espectroscopia RMC, tratándola en la misma forma detallada que lo hicimos para RMN protónica. Con el fin de ayudar a los estudiantes nos hemos apoyado fuertemente, igual que para otros temas, en la resolución de problemas:

aproximadamente 40 de ellos requieren el análisis de espectros RMC y otros utilizan los espectros RMC para complementar otra clase de espectros.

Finalmente, hemos añadido **color** a nuestro libro, lo hemos hecho de manera reflexiva y con toda intención: no sólo para hacer atractivo el libro —que sí lo *es*— sino *para ayudar a los estudiantes.* Hemos utilizado color en ecuaciones, gráficas y diagramas, con el fin de atraer la atención hacia los cambios que se producen, para esclarecer mecanismos, para identificar las partículas propagadoras en una reacción en cadena, para marcar unidades estructurales de forma que se puedan seguir a través de una serie de reacciones. Hasta donde ha sido factible, hemos sido sistemáticos: por ejemplo, generalmente, los grupos salientes se muestran en negrita y los nucleófilos, en azul —así como los enlaces que representan los pares electrónicos que están atrayendo o cediendo. Para comprender la importancia de la química tridimensional hemos incluido unas 170 fotografías de modelos moleculares para que los estudiantes *observen* la forma de las moléculas que están estudiando y para dar visos de realidad a las fórmulas que escriben, también esperamos darles algún sentido de la *belleza* —como objetos y como creaciones mentales— de las estructuras que son la base de la química orgánica.

ROBERT THORNTON MORRISON

ROBERT NEILSON BOYD

Indice general

AMIDAS

ESTERES

ANILLOS DE CINCO ATOMOS

ANILLOS DE SEIS ATOMOS

ANILLOS FUSIONADOS

PARTE III BIOMOLECULAS

Agradecimientos

Expresamos nuestra sincera gratitud a Sadtler Research Laboratories por los espectros infrarrojo y RMC, «Sadtler», y a Infrared Data Committee por los espectros infrarrojo «IRDC». También agradecemos a las siguientes personas su autorización para reproducir materiales: profesor George A. Olah (Fig. 5.6); Universidad Cornell (Fig. 5.1); editores de *The Journal of the American Chemical Society* (Figs. 5.6, 16.17 y 16.18); Walt Disney Productions (Fig. 12.20); Computer Graphics Laboratory, Universidad de California, San Francisco, por la fotografía del capítulo 41; y, especialmente, a Irving Geis (Fig. 41.1). Agradecemos también a Ealing Corporation por permitirnos visitar sus oficinas y fotografiar los modelos moleculares (Figs. 40.5, 40.6 y 41.7).

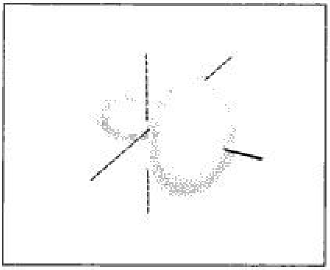
Asimismo deseamos agradecer a Michael Freeman por sus espléndidas fotografías y por el placer que nos proporcionó verle trabajar. Nuestro más caluroso agradecimiento a Christine Sharrock, de Omega Scientific, quien supervisó el libro durante su realización, desde sus manuscritos hasta la terminación de sus páginas impresas y que demostró ser, en todo momento, una valiente compañera de armas.

Finalmente, nuestro más efusivo agradecimiento a Beverly Smith, quien, alegremente, hizo frente a un desordenado dictado, toscos garabatos y burdos bosquejos y, con estos elementos, como siempre, confeccionó un preciso y bello manuscrito.

R. T. M.
R. N. B.

1

Estructuras y propiedades



1.1 Química orgánica

La química orgánica es la química de los **compuestos de carbono**.

El nombre engañoso «orgánico» es una reliquia de los tiempos en que los compuestos químicos se dividían en dos clases: inorgánicos y orgánicos, según su procedencia. Los compuestos inorgánicos eran aquellos que procedían de los minerales, y los orgánicos, los que se obtenían de fuentes vegetales y animales, o sea, de materiales producidos por organismos vivos. De hecho, hasta aproximadamente 1850 muchos químicos creían que los compuestos orgánicos debían tener su origen en organismos vivos y, en consecuencia, jamás podrían ser sintetizados a partir de sustancias inorgánicas.

Los compuestos de fuentes orgánicas tenían en común lo siguiente: todos contenían el elemento carbono. Aun después de haber quedado establecido que estos compuestos no tenían necesariamente que proceder de fuentes vivas, ya que podían hacerse en el laboratorio, resultó conveniente mantener el nombre *orgánico* para describir éstos y otros compuestos similares, persistiendo hasta la fecha esta división entre compuestos inorgánicos y orgánicos.

Aunque aún hoy muchos compuestos del carbono se aíslan mejor a partir de fuentes vegetales y animales, la mayoría de ellos se obtienen por síntesis. A veces se sintetizan a partir de sustancias inorgánicas, como carbonatos y cianuros, pero más a menudo se parte de otros compuestos orgánicos. Hay dos grandes fuentes de las que se pueden obtener sustancias orgánicas simples: el *petróleo* y el *carbón*. (Ambas son «orgánicas» en el sentido tradicional, puesto que son producto de la descomposición de plantas y animales.) Estas

sustancias simples se emplean como elementos básicos, a partir de los cuales se pueden hacer compuestos más complicados.

Reconocemos al petróleo y al carbón como *combustibles fósiles*, acumulados durante milenios y no renovables que se están consumiendo a una velocidad alarmante, en particular el petróleo, para satisfacer nuestra siempre creciente demanda de energía. Hoy, menos del 10 % del petróleo utilizado se consume en la fabricación de productos químicos; la mayor parte, sencillamente, se quema para proporcionar energía. Afortunadamente, existen otras fuentes de energía: la solar, la geotérmica y la nuclear, pero ¿dónde habremos de encontrar una reserva sustitutiva de materias primas orgánicas? Tarde o temprano, por supuesto, tendremos que volver al lugar de donde proceden originalmente los combustibles fósiles —la *biomasa*— aunque ahora directamente, prescindiendo de los milenios que intervinieron. La biomasa es renovable y, utilizada adecuadamente, puede perdurar en este planeta tanto como nosotros mismos. Mientras tanto, se ha sugerido que el petróleo es demasiado valioso para ser quemado.

¿Qué tienen de especial los compuestos del carbono que justifique su separación de los otros ciento y pico elementos de la tabla periódica? Al menos parcialmente, la respuesta parece ser ésta: hay muchísimos compuestos del carbono, y sus moléculas pueden ser muy grandes y complejas.

El número de compuestos que contienen carbono es muchas veces mayor que el número de los que no lo contienen. Estos compuestos orgánicos se han dividido en familias que, en general, no tienen equivalentes entre los inorgánicos.

Se conocen moléculas orgánicas que contienen miles de átomos, cuyo ordenamiento puede ser muy complicado, aun en moléculas relativamente pequeñas. Uno de los principales problemas en química orgánica es encontrar cómo se ordenan los átomos en las moléculas, o sea, determinar las estructuras de los compuestos.

Hay muchas maneras en que estas complicadas moléculas pueden romperse o reordenarse para generar moléculas nuevas; hay muchas formas de agregar átomos a estas moléculas o de sustituir átomos nuevos por antiguos. Una parte importante de la química orgánica se dedica a encontrar estas reacciones, cómo suceden y cómo pueden emplearse para sintetizar las sustancias que queremos.

¿Qué tiene de especial el carbono para formar tantos compuestos? La respuesta a esta pregunta se le ocurrió a August Kekulé en 1854 durante un viaje en ómnibus en Londres.

> «Era una noche de verano. Regresaba en el último ómnibus absorto, como siempre, por las calles desiertas de la ciudad, que a otras horas están llenas de vida. De pronto los vi, los átomos danzaban ante mis ojos.... Vi cómo, frecuentemente, dos pequeños átomos se unían formando un par; vi cómo uno más grande aceptaba dos más pequeños; cómo uno aún mayor sujetaba a tres e incluso a cuatro de los más pequeños, mientras el conjunto continuaba arremolinándose en una danza vertiginosa. Vi cómo los más grandes formaban una cadena... . Pasé parte de la noche vertiendo al papel algunos esbozos de estas formas soñadas.» (August Kekulé, 1890.)

Los átomos de carbono pueden unirse entre sí hasta grados imposibles para los átomos de cualquier otro elemento. Pueden formar cadenas de miles de átomos o anillos de todos los tamaños; estas cadenas y anillos pueden tener ramificaciones y uniones cruzadas. A los carbonos de estas cadenas y anillos se unen otros átomos; principalmente de hidrógeno, pero también de flúor, cloro, bromo, yodo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo y muchos otros. [Véanse, a modo de ejemplos, la celulosa (Sec. 39.11), la clorofila (Sec. 35.1) y la oxitocina (Sec. 40.8).]

Cada ordenamiento atómico diferente corresponde a un compuesto distinto, y cada compuesto tiene su conjunto de características químicas y físicas. No es sorprendente que hoy se conozcan cerca de diez millones de compuestos del carbono y que este número

aumente en medio millón cada año. No es de sorprender que el estudio de su química sea un campo especializado.

La química orgánica es un campo inmensamente importante para la tecnología: es la química de los colorantes y las drogas, del papel y las tintas, de las pinturas y los plásticos, de la gasolina y los neumáticos; es la química de nuestros alimentos y de nuestro vestuario.

La química orgánica es fundamental para la biología y la medicina. Los organismos vivos están constituidos principalmente por sustancias orgánicas, además de agua; las moléculas de la «biología molecular» son orgánicas. A nivel molecular, la biología *es* química orgánica.

1.2 La teoría estructural

«La química orgánica actual está a punto de enloquecerme. Se me figura como un bosque tropical primigenio lleno de las cosas más notables, una selva infinita y terrible en la que uno no se atreve a penetrar porque parece que no hay salida.» (Friedrich Wöhler, 1835.)

¿Cómo podemos siquiera comenzar el estudio de una materia tan enormemente compleja? ¿Es hoy la química orgánica como la veía Wöhler hace siglo y medio? La selva aún está ahí —en gran parte inexplorada— y en ella hay cosas mucho más notables que las que Wöhler pudo haber soñado. Sin embargo, mientras no vayamos demasiado lejos, ni demasiado aprisa, podremos penetrar en ella sin el temor a perdernos, pues tenemos un mapa: la **teoría estructural**.

La teoría estructural es la base sobre la cual se han acumulado millones de hechos acerca de cientos de miles de compuestos individuales, ordenándolos en forma sistemática. Es la base sobre la cual estos hechos pueden explicarse y comprenderse mejor.

La teoría estructural es el marco de ideas acerca de cómo se unen los átomos para formar moléculas. Tiene que ver con el orden en que se juntan los átomos y con los electrones que los mantienen unidos. Tiene que ver con las formas y tamaños de las moléculas que generan estos átomos y con el modo de distribución de los electrones a su alrededor.

A menudo se representa una molécula por un dibujo o un modelo; a veces por varios dibujos o varios modelos. Los núcleos atómicos se representan por letras o esferas de plástico, y los electrones que los unen, por líneas, puntos o varillas de plástico. Estos modelos y dibujos aproximados son útiles para nosotros sólo si entendemos lo que representan. Interpretados en función de la teoría estructural, nos revelan bastante acerca del compuesto cuyas moléculas representan: cómo proceder para hacerlo, qué propiedades físicas se pueden esperar de él —punto de fusión, punto de ebullición, densidad, tipo de disolventes en que se disolverá el compuesto, si será coloreado o no, qué tipo de comportamiento químico esperar—, la clase de reactivos con los que reaccionará y el tipo de productos que formará, y si reaccionará rápida y lentamente. Se podría saber todo esto acerca de un compuesto desconocido para nosotros simplemente partiendo de su fórmula estructural y de lo que entendemos que ésta significa.

1.3 El enlace químico antes de 1926

Toda consideración de la estructura de las moléculas debe comenzar con un estudio de los *enlaces químicos*, las fuerzas que mantienen unidos a los átomos en una molécula.

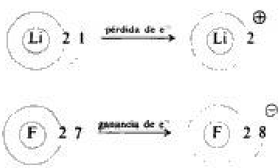
Estudiaremos los enlaces químicos en función de la teoría desarrollada antes de 1926, y

luego en función de la teoría actual. La introducción de la mecánica cuántica en 1926 provocó un gran cambio en las ideas sobre la formación de las moléculas. Por conveniencia, aún suelen emplearse las representaciones pictóricas y el lenguaje iniciales, más simples, dándoles una interpretación moderna.

En 1916 se describieron dos clases de enlace químico: el *enlace iónico*, por Walther Kossel (Alemania), y el *enlace covalente*, por G. N. Lewis (de la Universidad de California). Tanto Kossel como Lewis basaron sus ideas en el siguiente concepto del átomo.

Un núcleo cargado positivamente está rodeado de electrones ordenados en capas o niveles energéticos concéntricos. Hay un máximo de electrones que se pueden acomodar en cada capa: dos en la primera, ocho en la segunda, ocho o dieciocho en la tercera, y así sucesivamente. La estabilidad máxima se alcanza cuando se completa la capa externa, como en los gases nobles. Tanto los enlaces iónicos como los covalentes surgen de la tendencia de los átomos a alcanzar esta configuración electrónica estable.

El **enlace iónico** resulta de la **transferencia de electrones**, como, por ejemplo, en la formación del fluoruro de litio. Un átomo de litio tiene dos electrones en su capa interna y uno en su capa externa o de valencia; la pérdida de un electrón dejaría al litio con una capa externa completa de dos electrones. Un átomo de flúor tiene dos electrones en su capa interna y siete en su capa de valencia; la ganancia de un electrón daría el flúor una capa externa completa con ocho electrones. El fluoruro de litio se forma por la transferencia de un electrón del litio al flúor; el litio tiene ahora una carga positiva, y el flúor, una negativa. La atracción electrostática entre iones de carga opuesta se denomina enlace iónico, el cual es típico en las sales formadas por combinación de elementos metálicos (elementos electropositivos) del extremo izquierdo de la tabla periódica con los elementos no metálicos (elementos electronegativos) del extremo derecho.



$$Li \longrightarrow Li^+ + e^-$$

$$F + e^- \longrightarrow F^-$$

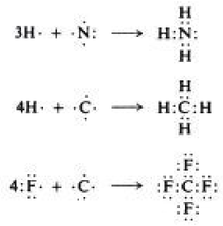
El **enlace covalente** resulta de **compartir electrones**, como, por ejemplo, en la formación de la molécula de hidrógeno. Cada átomo de hidrógeno tiene un solo electrón; al compartir un par de electrones, ambos hidrógenos pueden completar sus capas de dos. Dos átomos de flúor, cada uno con siete electrones en la capa de valencia, pueden completar sus octetos si comparten un par de electrones. De forma similar, podemos visualizar la formación de HF, H_2O, NH_3, CH_4 y CF_4. También aquí la fuerza de unión es la atracción electrostática, esta vez entre cada electrón y *ambos* núcleos.

$$H\cdot + \cdot H \longrightarrow H{:}H$$

$$:\ddot{\underset{..}{F}}\cdot + \cdot\ddot{\underset{..}{F}}: \longrightarrow :\ddot{\underset{..}{F}}{:}\ddot{\underset{..}{F}}:$$

$$H\cdot + \cdot\ddot{\underset{..}{F}}: \longrightarrow H{:}\ddot{\underset{..}{F}}:$$

$$2H\cdot + \cdot\dot{\underset{..}{O}}: \longrightarrow H{:}\overset{H}{\ddot{\underset{..}{O}}}:$$



El enlace covalente es típico de los compuestos del carbono; es el enlace de mayor importancia en el estudio de la química orgánica.

1.4 Mecánica cuántica

En 1926 salió a la luz la teoría conocida como *mecánica cuántica*, cuyo desarrollo, en la forma más útil para los químicos, se debe a Erwin Schrödinger (de la Universidad de Zurich), que desarrolló expresiones matemáticas para describir el movimiento de un electrón en función de su energía. Estas expresiones matemáticas se conocen como *ecuaciones de onda*, puesto que se basan en el concepto de que el electrón no sólo presenta propiedades de partículas, sino también de ondas.

Una ecuación de onda tiene diversas soluciones, llamadas *funciones de onda*, y cada una corresponde a un nivel de energía diferente para el electrón. Salvo para los sistemas más simples, las matemáticas correspondientes a la obtención de soluciones consumen tanto tiempo —esto lo cambiarán algún día los computadores superveloces— que sólo es posible obtener soluciones aproximadas. Aun así, la mecánica cuántica da respuestas que concuerdan tan bien con los hechos que es aceptada hoy día como la herramienta más útil para la comprensión de las estructuras atómica y molecular.

«La mecánica ondulatoria nos ha indicado lo que está sucediendo, y al nivel más profundo posible... ha tomado los conceptos del químico experimental —la percepción imaginativa que poseían quienes vivieron en sus laboratorios y que permitieron que sus mentes recrearan creativamente los hechos que habían descubierto— y ha demostrado cómo todos encajaban; cómo, si se quiere, todos ellos presentan una sola lógica, y cómo puede develarse esta relación escondida entre ellos.» (C. A. Coulson. Londres, 1951.)

1.5 Orbitales atómicos

Una ecuación de onda no puede indicarnos exactamente el lugar en que se encuentra un electrón en un instante particular ni lo rápido que se está moviendo; no nos permite dibujar una órbita precisa en torno al núcleo. En cambio, nos revela la *probabilidad* de encontrar el electrón en cualquier lugar particular.

La región en el espacio en la que es probable que se encuentre un electrón se denomina **orbital**. Hay diferentes tipos de orbitales, con tamaños y formas diferentes, y que están dispuestos en torno al núcleo de maneras específicas. El tipo particular de orbital que ocupa un electrón depende de su energía. Nos interesan especialmente las formas de estos orbitales y sus posiciones recíprocas, puesto que determinan —o, más exactamente, puede *considerarse* que determinan— la disposición espacial de los átomos de una molécula e incluso ayudan a determinar su comportamiento químico.

Es útil visualizar un electrón como si se difundiera para formar una nube. Esta nube se puede imaginar como una especie de fotografía borrosa del electrón en rápido movimiento. La forma de la nube es la forma del orbital. La nube no es uniforme, sino que es más densa en aquellas regiones en las cuales la probabilidad de hallar el electrón es máxima, o sea, en aquellas regiones donde la carga negativa promedio, o *densidad electrónica*, es máxima.

Veamos cuáles son las formas de algunos orbitales atómicos. El orbital correspondiente al nivel energético más bajo se denomina 1*s*, y es una esfera cuyo centro coincide con el núcleo del átomo, como se representa en la figura 1.1. Un orbital no tiene un límite definido, puesto que hay una probabilidad, aunque muy pequeña, de encontrar el electrón esencialmente separado del átomo, e incluso sobre otro átomo. Sin embargo, la probabilidad decrece muy rápidamente más allá de cierta distancia del núcleo, de modo que la distribución de carga está bastante bien representada por la nube electrónica de la figura 1.1*a*. Para simplificar, podemos incluso representar un orbital como en la figura 1.1*b*, en la que la línea continua encierra la región donde el electrón permanece durante la mayor parte del tiempo (por ejemplo, el 95 %).

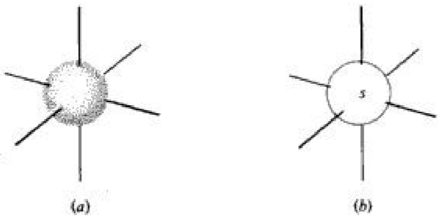


Fig. 1.1 Orbitales atómicos: orbital *s*. El núcleo está en el centro.

En el nivel energético siguiente se encuentra el orbital 2*s*, que también es una esfera con su centro en el núcleo atómico, y es *—naturalmente—* mayor que el 1*s*: la mayor energía (menor estabilidad) se debe a la mayor distancia promedio entre el electrón y el núcleo, con la consiguiente disminución de la atracción electrostática. (Considérese el trabajo que debe realizarse —la energía a introducir en el sistema— para alejar un electrón del núcleo, que tiene carga opuesta.)

A continuación hay tres orbitales de igual energía, llamados orbitales $2p$, ilustrados en la figura 1.2. Cada orbital $2p$ tiene forma de huso y consta de dos lóbulos entre los cuales está el núcleo atómico. El eje de cada orbital $2p$ es perpendicular a los ejes de los otros dos. Se diferencian por los símbolos $2p_x$, $2p_y$ y $2p_z$, en los que x, y y z son los ejes correspondientes.

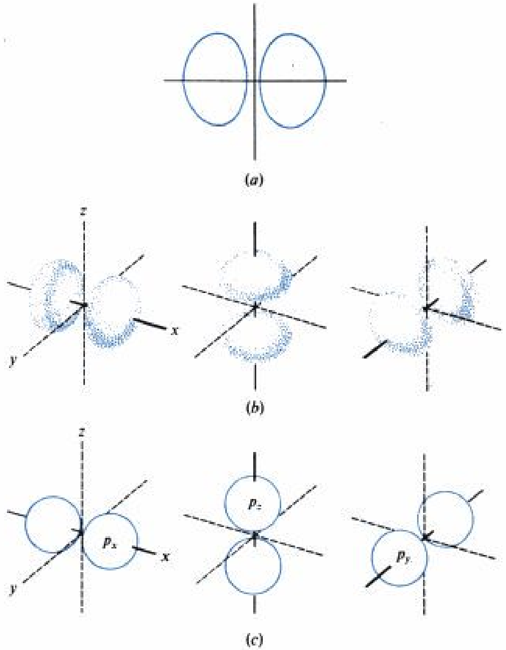


Fig. 1.2 Orbitales atómicos: orbitales p. Ejes mutuamente perpendiculares. (*a*) Sección transversal mostrando los dos lóbulos de un orbital individual. (*b*) Forma aproximada de pares de elipsoides distorsionados. (*c*) Representación como pares de esferas que no llegan a tocarse.

1.6 Configuración electrónica. Principio de exclusión de Pauli

Hay una serie de «reglas» que determinan el modo de distribución de los electrones de un átomo, es decir, que determinan la *configuración electrónica* de un átomo.

La más fundamental de estas reglas es el **principio de exclusión de Pauli**: *un orbital atómico determinado puede ser ocupado por sólo dos electrones, que para ello deben tener*

espines **opuestos**. *Estos electrones de espines opuestos se consideran apareados. Electrones de* **igual** *espín tienden a separarse lo máximo posible.* Esta tendencia es el más importante de los factores que determinan las formas y propiedades de las moléculas.

El principio de exclusión, desarrollado en 1925 por Wolfgang Pauli hijo, del Instituto de Física Teórica de Hamburgo (Alemania), se considera la piedra angular de la química.

Los diez primeros elementos de la tabla periódica tienen las configuraciones electrónicas indicadas en la tabla 1.1. Podemos apreciar que un orbital no se ocupa hasta que los orbitales de energía más baja están llenos (o sea, 2*s* después de 1*s*, 2*p* después de 2*s*).

Tabla 1.1 CONFIGURACIONES ELECTRÓNICAS

	1*s*	2*s*	2*p*		
H	(·)				
He	(··)				
Li	(··)	(·)	( )	( )	( )
Be	(··)	(··)	( )	( )	( )
B	(··)	(··)	(·)	( )	( )
C	(··)	(··)	(·)	(·)	( )
N	(··)	(··)	(·)	(·)	(·)
O	(··)	(··)	(··)	(·)	(·)
F	(··)	(··)	(··)	(··)	(·)
Ne	(··)	(··)	(··)	(··)	(··)

Observamos que un orbital no es ocupado por un par de electrones hasta que otros orbitales de igual energía no sean ocupados por un electrón (los orbitales 2*p*). Los electrones 1*s* completan la primera capa de dos, y los electrones 2*s* y 2*p* completan la segunda capa de ocho. Para elementos más allá de los diez primeros hay una tercera capa que contiene un orbital 3*s*, orbitales 3*p*, y así sucesivamente.

1.7 Orbitales moleculares

En las moléculas, al igual que en los átomos aislados, y de acuerdo con las mismas «reglas», los electrones ocupan orbitales. Estos *orbitales moleculares* se consideran centrados en torno a muchos núcleos, cubriendo quizá la molécula entera; la distribución de núcleos y electrones es simplemente la que da como resultado la molécula más estable.

Para facilitar las complicadísimas operaciones matemáticas, por lo general se emplean

dos supuestos simplificadores: (a) que cada par de electrones está localizado esencialmente cerca de dos núcleos solamente y (b) que las formas de estos orbitales moleculares localizados, y su disposición con respecto a los demás, están relacionadas de modo sencillo con las formas y disposiciones de los orbitales atómicos de los átomos que componen la molécula.

La idea de los orbitales moleculares localizados —o lo que podríamos llamar *orbitales de enlace*— sin duda es buena, puesto que, matemáticamente, este método de aproximación es válido para la mayoría de las moléculas (pero *no para todas*). Además, esta idea se acerca bastante al concepto clásico de los químicos, según el cual un enlace es una fuerza que actúa entre dos átomos y es prácticamente independiente del resto de la molécula; no es accidental que este concepto haya funcionado bien durante cien años. Es significativo que las moléculas excepcionales, para las cuales las fórmulas clásicas no funcionan, son justamente las mismas para las que tampoco sirve el enfoque orbital molecular localizado. (Veremos que aun estos casos se pueden manejar por medio de una adaptación bastante sencilla de fórmulas clásicas, una adaptación que también se asemeja a un método de aproximación matemática.)

El segundo supuesto, el de una relación entre orbitales atómicos y moleculares, es evidente, como se apreciará en la siguiente sección. Ha demostrado ser tan útil que, en ciertos casos, se han *inventado* orbitales determinados sólo para poder mantener dicho supuesto.

1.8 El enlace covalente

Consideremos ahora la formación de una molécula. Por conveniencia, imaginaremos que esto sucede por aproximación de átomos individuales, aunque la mayoría de las moléculas no se forman así. Construimos modelos físicos de moléculas con esferas de madera o plástico que representan los diversos átomos; la ubicación de hoyos o broches nos indica cómo unirlos. Del mismo modo, haremos modelos *mentales* de moléculas con átomos imaginarios; la ubicación de los orbitales atómicos —algunos de ellos imaginarios— nos indicará cómo unir los átomos.

Para que se forme un enlace covalente, deben ubicarse dos átomos de manera tal que el orbital de uno de ellos *solape* al orbital del otro; cada orbital debe contener solamente un electrón. Cuando sucede esto, ambos orbitales atómicos se combinan para formar un solo *orbital de enlace* ocupado por ambos electrones, que deben tener espines opuestos, es decir, deben estar apareados. Cada electrón dispone del orbital de enlace entero, por lo que puede considerarse como «perteneciente» a ambos núcleos atómicos.

Esta disposición de electrones y núcleos contiene menos energía —es decir, es más estable— que la disposición en los átomos aislados; como resultado, la formación de un enlace va acompañada de liberación de energía. La cantidad de energía (por mol) desprendida durante la formación del enlace (o la cantidad necesaria para romperlo) se denomina *energía de disociación del enlace*. Para un par dado de átomos, cuanto mayor sea el solapamiento de orbitales atómicos, más fuerte será el enlace.

¿Qué es lo que da al enlace covalente su fuerza? Es el aumento de atracción electrostática. En los átomos aislados, cada electrón es atraído por, y atrae a, un núcleo positivo; en la molécula, cada electrón es atraído por *dos* núcleos positivos.

El concepto de «solapamiento» es el que proporciona el puente mental entre orbitales atómicos y de enlace. El solapamiento de orbitales atómicos significa que el orbital de enlace ocupa gran parte de la región espacial previamente cubierta por *ambos* orbitales atómicos. En consecuencia, un electrón de un átomo puede permanecer en gran medida en su

ubicación original, favorable con respecto a «su» núcleo, y ocupar, al mismo tiempo, una posición favorable similar con respecto al segundo núcleo; por supuesto, esto mismo vale para el otro electrón.

El principio de *solapamiento máximo*, formulado por primera vez por Linus Pauling en 1931 (Instituto Tecnológico de California), ha sido clasificado en importancia sólo ligeramente por debajo del principio de exclusión para la comprensión de la estructura molecular.

Como primer ejemplo, consideremos la formación de la molécula de hidrógeno, H_2, a partir de dos átomos. Cada átomo de hidrógeno tiene un electrón, el cual ocupa el orbital 1*s*. Como hemos visto, éste es una esfera cuyo centro es el núcleo atómico. Para que se forme un enlace, ambos núcleos deben acercarse lo suficiente para que se produzca el solapamiento de los orbitales atómicos (Fig. 1.3). Para el hidrógeno, el sistema más estable resulta cuando la distancia entre los núcleos es de 0.74 Å, denominada **longitud de enlace**. A esta distancia, el efecto estabilizador del solapamiento es exactamente compensado por la repulsión entre núcleos de igual carga. La molécula de hidrógeno resultante contiene 104 kcal/mol menos de energía que los átomos a partir de los cuales fue construida. Se dice que el enlace hidrógeno-hidrógeno tiene una longitud de 0.74 Å y una fuerza de 104 kcal.

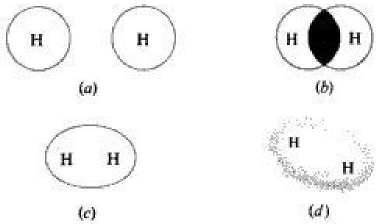


Fig. 1.3 Formación de enlace: molécula de H_2. (*a*) Orbitales *s* separados. (*b*) Solapamiento de orbitales *s*. (*c*) y (*d*) El orbital de enlace σ.

Este orbital de enlace tiene aproximadamente la forma que se espera obtener de la fusión de dos orbitales *s*. Tal como indica la figura 1.3, tiene aspecto de salchicha, cuyo eje mayor coincide con la línea que une los núcleos; en torno a este eje, es cilíndricamente simétrico, o sea, un corte de esta salchicha es circular. Los orbitales de enlace que tienen este aspecto, se denominan *orbitales σ (orbitales sigma)* y los enlaces correspondientes son los *enlaces σ*. Podemos imaginar la molécula de hidrógeno como formada por dos núcleos sumergidos en una sola nube electrónica con forma de salchicha. La densidad máxima de la nube está en la región entre ambos núcleos, donde la carga negativa es atraída más intensamente por las dos cargas positivas.

El tamaño de la molécula de hidrógeno —determinado, por ejemplo, por el volumen interior de la superficie de probabilidad de 95 %— es considerablemente *menor* que el de un átomo de hidrógeno individual. Aunque parezca extraño, de hecho es de esperar esta contracción de la nube electrónica: la intensa atracción que ejercen *dos* núcleos sobre los electrones confiere mayor estabilidad a la molécula que la de átomos de hidrógeno aislados; esto significa que los electrones están sujetos más firmemente, están *más próximos*, que en los átomos.

Supongamos luego la formación de la molécula de flúor, F_2, a partir de dos átomos. Según vemos en la tabla de configuraciones electrónicas (Tabla 1.1), un átomo de flúor tiene

dos electrones en el orbital 1*s*, dos en el 2*s* y dos en cada uno de dos orbitales 2*p*; en el tercer orbital 2*p* hay un solo electrón no apareado y disponible para formar un enlace. El solapamiento de este orbital *p* con uno similar de otro átomo de flúor permite que los electrones se apareen y que se forme el enlace (Fig. 1.4). La carga electrónica se concentra entre ambos núcleos, de modo que el lóbulo posterior de cada uno de los orbitales solapados se contrae hasta alcanzar un tamaño relativamente pequeño. Aunque formado por el solapamiento de orbitales atómicos de diferente tipo, el enlace flúor-flúor tiene la misma forma general que el enlace hidrógeno-hidrógeno, por ser cilíndricamente simétrico en torno a la línea de unión de los núcleos; también se denomina enlace σ. El enlace flúor-flúor tiene una longitud de 1.42 Å y una fuerza de unas 38 kcal.

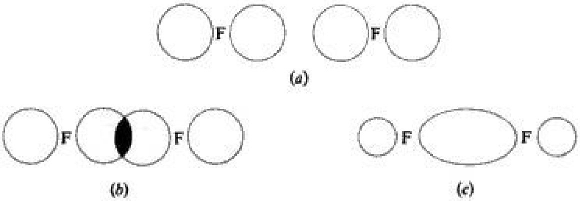


Fig. 1.4 Formación de enlace: molécula de F_2. (*a*) Orbitales *p* separados. (*b*) Solapamiento de orbitales *p*. (*c*) El orbital de enlace σ.

Como indica el ejemplo, un enlace covalente resulta del solapamiento de dos orbitales atómicos para formar un orbital de enlace ocupado por un par de electrones. *Cada tipo de enlace covalente tiene una longitud y una fuerza características.*

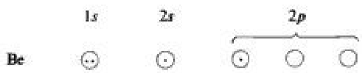
1.9 Orbitales híbridos: *sp*

A continuación, consideremos el cloruro de berilio, $BeCl_2$.

El berilio (Tabla 1.1) carece de electrones no apareados. ¿Cómo podemos explicar su combinación con dos átomos de cloro? La formación de enlaces es un proceso que libera energía (estabilizante) y tiende a formar enlaces —el máximo posible— aunque esto conduzca a orbitales que tengan poca relación con los orbitales atómicos considerados hasta ahora. Si queremos aplicar aquí nuestro método mental de construcción de moléculas, habrá que modificarlo. Debemos inventar un tipo imaginario de átomo de berilio, uno que esté a punto de enlazarse con dos átomos de cloro.

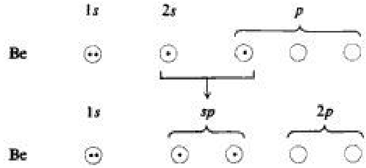


Para llegar a este átomo divalente de berilio, efectuemos un pequeño cálculo electrónico. En primer lugar, «promovemos» uno de los electrones 2*s* a un orbital *p* vacío.



Un electrón promovido: dos electrones no apareados

Esto proporciona dos electrones no apareados, necesarios para enlazar con dos átomos de cloro. Sería de esperar ahora que el berilio formase un enlace de un tipo empleando el orbital *p* y uno de otro tipo con el orbital *s*. Nuevamente, esto no corresponde a los hechos: se sabe que los dos enlaces del cloruro de berilio son equivalentes.



Hibridación *sp*

Entonces *hibridemos* los orbitales. Tomamos matemáticamente varias posibles combinaciones de un orbital *s* y otro *p*, y se hallan los orbitales mixtos *(híbridos)* con el grado máximo de *carácter direccional* (Fig. 1.5). Cuanto más se concentra un orbital atómico en la dirección del enlace, mayor será el solapamiento y más fuerte el enlace que puede formar. De estos cálculos se obtienen tres resultados muy significativos: (a) el «mejor» orbital híbrido resulta mucho más direccional que el orbital *s* o el *p*; (b) los dos orbitales mejores son exactamente equivalentes, y (c) estos orbitales apuntan en direcciones opuestas, la *disposición que les permite alejarse al máximo entre sí* (recuérdese el principio de exclusión de Pauli). El ángulo entre los orbitales es entonces de 180°.

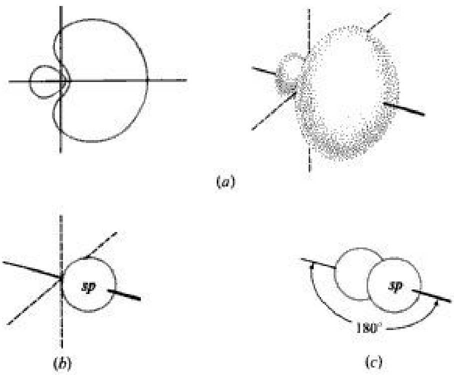


Fig. 1.5 Orbitales atómicos: orbitales híbridos *sp*. (*a*) Corte transversal y forma aproximada de un orbital individual, definidamente dirigido a lo largo de un eje. (*b*) Representación como una esfera, con omisión del pequeño lóbulo posterior. (*c*) Dos orbitales con ejes a lo largo de una línea recta.

Estos orbitales híbridos específicos se conocen como orbitales *sp*, puesto que se consideran como el resultado de la mezcla de *un* orbital *s* y *uno p*, y tienen la forma indicada en la figura 1.5*a*; por conveniencia, depreciaremos el pequeño lóbulo posterior y representaremos el delantero como una esfera.

Construyamos el cloruro de berilio usando este berilio *sp-hibridado*. Surge aquí un concepto extremadamente importante: el **ángulo de enlace**. Para lograr el solapamiento máximo entre los orbitales *sp* del berilio y los *p* de los cloros, los dos núcleos de cloro deben encontrarse sobre los ejes de los orbitales *sp*, es decir, deben estar localizados en lados exactamente opuestos del átomo de berilio (Fig. 1.6). Por tanto, el ángulo entre los enlaces berilio-cloro debe ser de 180°.

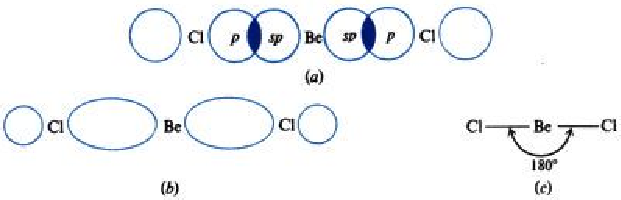
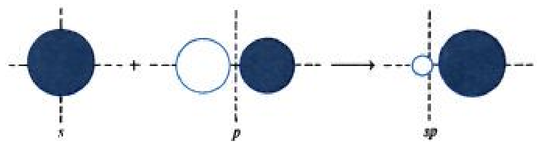


Fig. 1.6 Formación de enlaces: molécula de $BeCl_2$. (*a*) Solapamiento de orbitales *sp* y *p*. (*b*) Los orbitales de enlace σ. (*c*) Forma de la molécula.

Experimentalmente, se ha demostrado que, según lo calculado, el cloruro de berilio es una *molécula lineal*, con los tres átomos ubicados sobre una sola línea recta.

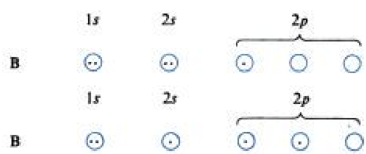
No hay nada de mágico en el aumento del carácter direccional que acompaña a la hibridación; los dos lóbulos del orbital *p* son de *fase* opuesta (Sec. 33.2); la combinación con un orbital *s* significa *adición* a un lado del núcleo, pero *sustracción* en el otro.



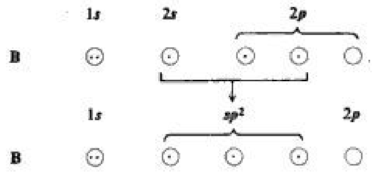
Si se tiene curiosidad con respecto a las fases y su efecto sobre los enlaces, léanse las secciones 33.1 a 33.4, que permitirán entender este punto.

1.10 Orbitales híbridos: sp^2

Veamos ahora el trifluoruro de boro, BF_3. El boro (Tabla 1.1) tiene sólo un electrón no apareado, que ocupa un orbital 2*p*. Para tres enlaces necesitamos tres electrones no apareados, por lo que promovemos uno de los electrones 2*s* a un orbital 2*p*:



Un electrón promovido: tres electrones no apareados



Hibridación sp^2

Si ahora queremos «construir» la molécula más estable posible, debemos «hacer» los enlaces más fuertes posibles, para lo que hay que proporcionar los orbitales atómicos más intensamente direccionales que se pueda. Nuevamente, la hibridación nos proporciona tales orbitales: tres de ellos híbridos y exactamente equivalentes entre sí. Cada uno tiene la forma indicada en la figura 1.7 y, como antes, despreciaremos el pequeño lóbulo posterior y representaremos el delantero como una esfera.

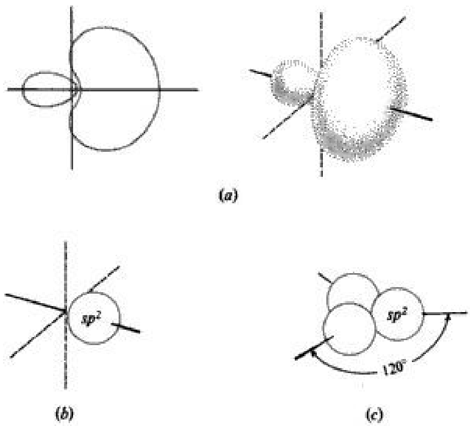


Fig. 1.7 Orbitales atómicos: orbitales híbridos sp^2. (*a*) Corte transversal y forma aproximada de un orbital aislado, definidamente dirigido a lo largo de un eje. (*b*) Representación como una esfera, con omisión del pequeño lóbulo posterior. (*c*) Tres orbitales, con ejes dirigidos hacia los vértices de un triángulo equilátero.

Estos orbitales híbridos se llaman sp^2, debido a que se consideran generados por la mezcla de *un* orbital *s* y *dos* orbitales *p*. Se encuentran en un plano que incluye el núcleo atómico y dirigidos hacia los vértices de un triángulo equilátero, de modo que el ángulo entre dos orbitales cualesquiera es de 120°. Nuevamente, observamos la geometría que permite la separación máxima posible de los orbitales: en este caso, es una disposición *trigonal* (de tres vértices).

Cuando ordenamos los átomos para lograr el solapamiento máximo de cada uno de los orbitales sp^2 del boro con un orbital *p* del flúor, obtenemos la estructura ilustrada en la

figura 1.8: una molécula *plana*, con el átomo de boro en el centro de un triángulo y los tres átomos de flúor en los vértices; cada ángulo de enlace es de 120°.

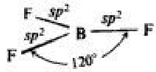


Fig. 1.8 Molécula de BF_3.

Por experimentación se ha demostrado que el fluoruro de boro tiene esta estructura plana y simétrica calculada por mecánica cuántica.

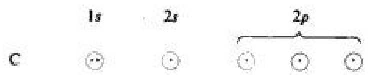
1.11 Orbitales híbridos: sp^3

Consideremos ahora una de las moléculas orgánicas más simples, el *metano*, CH_4.

El carbono (Tabla 1.1) tiene un electrón no apareado en cada uno de los dos orbitales *p*, por lo que sería de esperar que formara el compuesto CH_2. (Lo *forma*, pero el CH_2 es una molécula altamente reactiva cuyas propiedades se centran en torno a la necesidad de procurarle al carbono dos enlaces adicionales.) Observamos nuevamente la tendencia a formar el máximo posible de enlaces; en este caso, la combinación con *cuatro* átomos de hidrógeno.

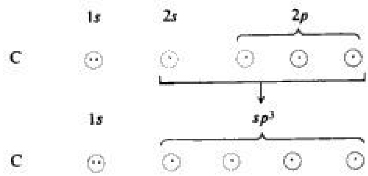


Para disponer de cuatro electrones no apareados, promovemos uno de los electrones 2*s* a un orbital *p* vacío:



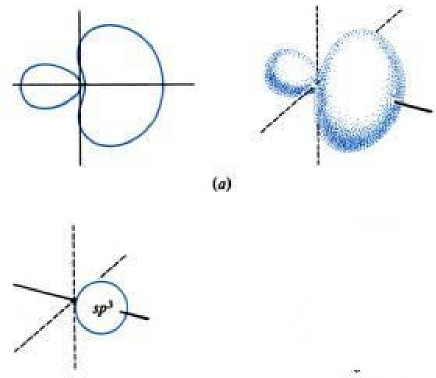
Un electrón promovido: cuatro electrones no apareados

Una vez más, los orbitales más intensamente direccionales son híbridos: esta vez son orbitales sp^3, que resultan de la mezcla de *un* orbital *s* y *tres p*. Cada uno tiene la forma ilustrada en la figura 1.9; tal como hemos hecho con los orbitales *sp* y sp^2, despreciaremos al pequeño lóbulo posterior y representaremos el delantero por medio de una esfera.



Hibridación sp^3

¿Qué disposición espacial tienen los orbitales sp^3? Para nosotros, la respuesta no es una sorpresa: aquella que les permite separarse al máximo. Se dirigen hacia los vértices de un tetraedro regular. El ángulo entre dos orbitales cualesquiera es el tetraédrico de 109.5°



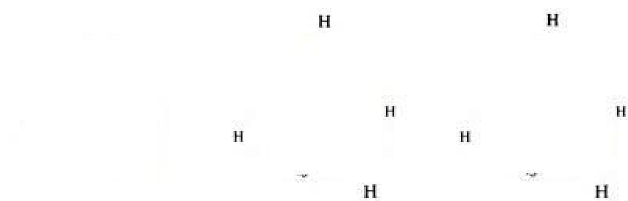
(a)

(b) (c)

Fig. 1.9 Orbitales atómicos: orbitales híbridos sp^3. (*a*) Corte transversal y forma aproximada de un orbital aislado, definidamente dirigido a lo largo de un eje. (*b*) Representación como una esfera, con omisión del pequeño lóbulo posterior. (*c*) Cuatro orbitales, con ejes dirigidos hacia los vértices de un tetraedro.

(Fig. 1.9). Al igual que genera dos enlaces lineales o tres trigonales, la repulsión mutua entre orbitales también genera cuatro enlaces tetraédricos.

El solapamiento de cada uno de los orbitales sp^3 del carbono con un orbital s del hidrógeno genera metano, con el carbono en el centro de un tetraedro regular y los cuatro hidrógenos en los vértices (Fig. 1.10).



(a) (b) (c)

Fig. 1.10 Formación de enlaces: molécula de CH_4. (*a*) Orbitales sp^3 tetraédricos. (*b*) Forma predicha: núcleos de H ubicados para solapamiento máximo. (*c*) Forma y tamaño.

Se ha encontrado experimentalmente que el etano tiene la estructura altamente simétrica que hemos armado. Cada enlace carbono-hidrógeno tiene exactamente la misma longitud, 1.10 Å; el ángulo entre cualquier par de enlaces es el tetraédrico de 109.5°. Se necesitan 104 kcal/mol para romper uno de los enlaces del metano.

Así pues, en estas tres últimas secciones hemos visto que con los enlaces covalentes no sólo están asociadas longitudes y energías de disociación de enlaces característicos, sino también *ángulos* de enlace característicos; estos enlaces pueden relacionarse sin dificultad con la disposición de los orbitales atómicos —incluyendo los híbridos— que intervienen en la formación de los enlaces y se derivan por último del principio de exclusión de Pauli y de la tendencia de los electrones no apareados a separarse al máximo.

A diferencia del enlace iónico, igualmente fuerte en todas las direcciones, *el enlace covalente* es dirigido. Podemos comenzar a ver por qué la química del enlace covalente se ocupa tanto de la forma y el tamaño moleculares.

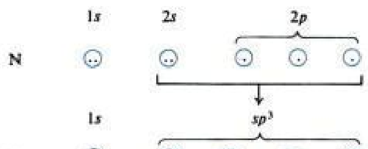
Dado que los compuestos del carbono están unidos principalmente por enlaces covalentes, la química orgánica también está muy interesada en la forma y el tamaño moleculares; para ayudarnos en su estudio, utilizaremos con frecuencia modelos moleculares. En la figura 1.11 se observa el metano representado por tres tipos diferentes de modelos: esferas y palillos, armazón y semiesferas. Estas últimas están hechas a escala y reflejan con exactitud no solamente los ángulos de enlace, sino también sus longitudes relativas y el tamaño de los átomos.

(*a*) (*b*) (*c*)

Fig. 1.11 Modelos para la molécula de metano. (*a*) Esferas y palillos (Allyn & Bacon). (*b*) Armazón (Prentice-Hall). (*c*) Semiesferas (Corey-Pauling-Koltun, CPK); 1.25 cm equivale a 1.00 Å.

1.12 Pares de electrones no compartidos

Dos compuestos conocidos, el amoniaco (NH_3) y el agua (H_2O), ilustran cómo *pares de electrones no compartidos* pueden afectar a la estructura molecular.



Hibridación sp^3

El nitrógeno del amoniaco se asemeja al carbono del metano: tiene hibridación sp^3, pero tiene solamente tres electrones no apareados (Tabla 1.1), que ocupan tres de los orbitales sp^3. El solapamiento de cada uno de esos orbitales con el orbital s de un átomo de hidrógeno genera amoniaco (Fig. 1.12). El cuarto orbital sp^3 del nitrógeno contiene un par de electrones.

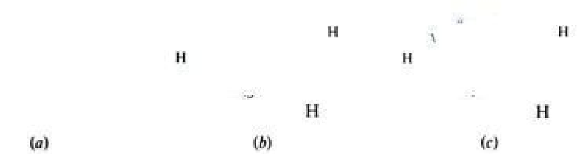


Fig. 1.12 Formación de enlaces: molécula de NH_3. (*a*) Orbitales sp^3 tetraédricos. (*b*) Forma predicha, indicando el par no compartido: núcleos de H ubicados para solapamiento máximo. (*c*) Forma y tamaño.

Si ha de haber solapamiento máximo, y por tanto fuerza máxima de enlace, los tres núcleos de hidrógeno deben localizarse en tres vértices de un tetraedro, mientras que el cuarto deberá ser ocupado por un par de electrones no compartido. Si se consideran sólo núcleos atómicos, la molécula de amoniaco debería tener forma piramidal, con el nitrógeno en el ápice y los hidrógenos en los vértices de una base triangular. Cada ángulo de enlace debería ser el tetraédrico de 109.5°.

Se ha encontrado experimentalmente que el amoniaco tiene la forma piramidal calculada por mecánica cuántica. Los ángulos de enlace son de 107°, ligeramente menores que el valor predicho, por lo que se ha sugerido que el par de electrones no compartido ocupa más espacio que cualquiera de los átomos de hidrógeno, tendiendo así a comprimir ligeramente los ángulos de enlace. La longitud del enlace nitrógeno-hidrógeno es de 1.01 Å; se necesitan 103 kcal/mol para romper uno de los enlaces del amoniaco.

El orbital sp^3 ocupado por el par de electrones no compartido es una región de alta densidad electrónica. Esta región es una fuente de electrones para átomos y moléculas que los buscan, lo que confiere al amoniaco sus propiedades básicas (Sec. 1.22).

Pueden concebirse dos configuraciones adicionales para el amoniaco, pero ninguna satisface los hechos.

(a) Como el nitrógeno está unido a otros tres átomos, podríamos haberlo concebido utilizando orbitales sp^2, como hace el boro en el trifluoruro de boro. Pero el amoniaco no es una molécula plana, por lo que debemos rechazar esta posibilidad. El par de electrones no compartido del nitrógeno es el responsable de la diferencia entre el NH_3 y el BF_3; estos electrones necesitan alejarse de los que están en los enlaces carbono-hidrógeno, y la forma tetraédrica lo hace posible.

(b) Podríamos haber imaginado al nitrógeno empleando simplemente los orbitales p para el solapamiento, puesto que proporcionarían los tres electrones no apareados necesarios; pero esto generaría ángulos de enlace de 90° —recuérdese que los orbitales p son perpendiculares entre sí—, en contraste con los ángulos observados de 107°. Más importante aún es que el par no compartido se encontraría sumergido en un orbital s, y por los momentos dipolares (Sec. 1.16) se evidencia que no es así. Es evidente que la estabilidad ganada por el empleo de los orbitales sp^3 fuertemente direccionales en la formación de enlaces compensa sobradamente la promoción de un par no compartido de un orbital s a otro sp^3 más energético.

Un hecho adicional acerca del amoniaco, es que la espectroscopia revela que la molécula sufre *inversión*, es decir, se vuelve de dentro afuera (Fig. 1.13). Entre una disposición piramidal y la otra equivalente hay una barrera energética de sólo 6 kcal/mol, energía que es proporcionada por colisiones moleculares; aun a temperatura ambiente, la fracción de colisiones suficientemente violentas para realizar la tarea es tan grande que la conversión entre disposiciones piramidales sucede con gran velocidad.

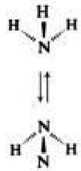
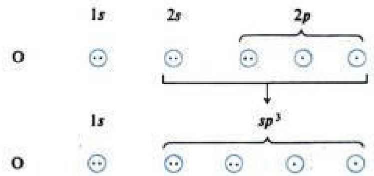


Fig. 1.13 Inversión del amoniaco.

Compárese el amoniaco con el metano, el cual no sufre inversión. El par no compartido desempeña el papel de un enlace carbono-hidrógeno en la determinación de la forma más estable, la tetraédrica, de la molécula. Pero, a diferencia de un enlace carbono-hidrógeno, el par no compartido no puede mantener una disposición tetraédrica *particular*: una vez apunta en una dirección, y al instante siguiente, en la opuesta.



Hibridación sp^3

Finalmente, consideremos el agua, H_2O. La situación es análoga a la del amoniaco, excepto que el oxígeno sólo tiene dos electrones no apareados, por lo que solamente se enlaza con dos átomos de hidrógeno, que ocupan dos vértices de un tetraedro; los otros dos están ocupados por pares de electrones no compartidos (Fig. 1.14).

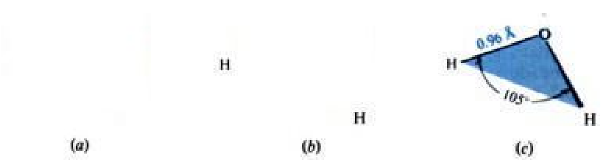


Fig. 1.14 Formación de enlaces: moléculas de H_2O. (*a*) Orbitales sp^3 tetraédricos. (*b*) Forma predicha, indicando los pares no compartidos: núcleos de H ubicados para solapamiento máximo. (*c*) Forma y tamaño.

Según las mediciones, el ángulo H—O—H es de 105°, menor que el ángulo tetraédrico calculado y menor aún que el ángulo en el amoniaco. Aquí tenemos dos voluminosos pares de electrones no compartidos que comprimen los ángulos de enlace. La longitud del enlace oxígeno-hidrógeno es 0.96 Å; se necesitan 118 kcal/mol para romper uno de los enlaces del agua.

Si examinamos la figura 1.15 podremos ver la gran semejanza que existe entre la forma de las moléculas de metano, amoniaco y agua, que, debido a la comparación que hemos utilizado, se debe a la semejanza de los enlaces.

(*a*) (*b*) (*c*)

Fig. 1.15 Modelos de (*a*) metano, (*b*) amoniaco, (*c*) agua.

Debido a los pares de electrones no compartidos del oxígeno, el agua es básica, aunque no tan marcadamente como el amoniaco (Sec. 1.22).

1.13 Fuerzas intramoleculares

Debemos recordar que el método específico para la construcción mental de moléculas que estamos aprendiendo a usar es artificial: es un proceso puramente intelectual que comprende solapamientos imaginarios de orbitales imaginarios. Hay otras posibilidades, igualmente artificiales, que emplean modelos mentales o físicos diferentes. Nuestro método es el que ha funcionado mejor hasta el momento para el químico orgánico. Nuestro conjunto de modelos atómicos mentales sólo contendrá tres «clases» de carbono: *tetraédrico* (hibridado sp^3), *trigonal* (hibridado sp^2) y *digonal* (hibridado *sp*). Descubriremos que con este conjunto se puede lograr un trabajo extraordinario en la construcción de cientos de miles de moléculas orgánicas.

Sin embargo, cualquiera que sea el modo de establecerla, vemos que la estructura verdadera de una molécula es el resultado neto de una combinación de fuerzas *repulsivas* y *atractivas*, que están relacionadas con la *carga* y el *espín electrónicos*.

(a) *Fuerzas repulsivas.* Los electrones tienden a mantenerse separados al máximo, porque tienen la misma carga, y también cuando no están apareados, porque

tienen igual espín (principio de exclusión de Pauli). Núcleos atómicos de igual carga también se repelen mutuamente.

(b) *Fuerzas atractivas.* Los electrones son atraídos por núcleos atómicos —lo mismo que los núcleos por los electrones— debido a su carga opuesta, y por ello tienden a ocupar la región entre dos núcleos; el espín opuesto *permite* (aunque, por sí mismo, no lo *estimule* realmente) que dos electrones ocupen la misma región.

En el metano, por ejemplo, los cuatro núcleos de hidrógeno se hallan separados al máximo. La distribución de los ocho electrones enlazantes es tal que cada uno ocupa la región deseable cerca de dos núcleos —el orbital de enlace— y, sin embargo, exceptuando a su pareja, se sitúa lo más lejos posible de los demás electrones. Podemos visualizar cada electrón aceptando —quizá renuentemente, debido a sus cargas similares— un compañero de orbital con espín opuesto, pero manteniéndose alejado al máximo del resto de los electrones, y aun, como se mueve dentro de los confines difusos de su orbital, haciendo lo posible para evitar la cercanía de su inquieto compañero.

1.14 Energía de disociación de enlace. Homólisis y heterólisis

Hemos visto que cuando se combinan átomos para formar una molécula se libera energía. Para descomponer una molécula en sus átomos, debe consumirse una cantidad de energía equivalente. *La cantidad de energía que se consume o libera cuando se rompe o forma un enlace se conoce como* **energía de disociación de enlace, *D*,** y es característica del enlace específico. La tabla 1.2 contiene los valores medidos para algunas energías de disociación de enlaces. Puede apreciarse que varían mucho, desde enlaces débiles, como I—I (36 kcal/mol), hasta enlaces muy fuertes, como H—F (136 kcal/mol). Aunque los valores aceptados pueden variar a medida que mejoran los métodos experimentales, hay ciertas tendencias claras.

Tabla 1.2 ENERGÍAS DE DISOCIACIÓN HOMOLÍTICA DE ENLACES, KCAL/MOL

A:B ⟶ A· + ·B	ΔH = Energía de disociación homolítica de enlace o D(A—B)						
H—H	104			CH_3—H	104		
H—F	136	F—F	38	CH_3—F	108		
H—Cl	103	Cl—Cl	58	CH_3—Cl	84		
H—Br	88	Br—Br	46	CH_3—Br	70		
H—I	71	I—I	36	CH_3—I	56		
CH_3—H	104	CH_3—CH_3	88	CH_3—Cl	84	CH_3—Br	70
C_2H_5—H	98	C_2H_5—CH_3	85	C_2H_5—Cl	81	C_2H_5—Br	69
n-C_3H_7—H	98	*n*-C_3H_7—CH_3	85	*n*-C_3H_7—Cl	82	*n*-C_3H_7—Br	69
i-C_3H_7—H	95	*i*-C_3H_7—CH_3	84	*i*-C_3H_7—Cl	81	*i*-C_3H_7—Br	68
t-C_4H_9—H	92	*t*-C_4H_9—CH_3	80	*t*-C_4H_9—Cl	79	*t*-C_4H_9—Br	63
H_2C=CH—H	108	H_2C=CH—CH_3	92	H_2C=CH—Cl	84		
H_2C=$CHCH_2$—H	88	H_2C=$CHCH_2$—CH_3	72	H_2C=$CHCH_2$—Cl	60	H_2C=$CHCH_2$—Br	47
C_6H_5—H	110	C_6H_5—CH_3	93	C_6H_5—Cl	86	C_6H_5—Br	72
$C_6H_5CH_2$—H	85	$C_6H_5CH_2$—CH_3	70	$C_6H_5CH_2$—Cl	68	$C_6H_5CH_2$—Br	51

No debemos confundir la energía de disociación de enlace (*D*) con otra medida de fuerza de enlace, llamada *energía de enlace* (*E*). Si comenzamos con el metano, por ejemplo, y rompemos sucesivamente cuatro enlaces carbono-hidrógeno, encontraremos cuatro energías de disociación de enlace diferentes:

$$CH_4 \longrightarrow CH_3 + H\cdot \qquad D(CH_3{-}H) = 104 \text{ kcal/mol}$$
$$CH_3 \longrightarrow CH_2 + H\cdot \qquad D(CH_2{-}H) = 106$$
$$CH_2 \longrightarrow CH + H\cdot \qquad D(CH{-}H) = 106$$
$$CH \longrightarrow C + H\cdot \qquad D(C{-}H) = 81$$

Por otra parte, la energía de enlace carbono-hidrógeno en el metano, E(C—H), es un solo valor promedio:

$$CH_4 \longrightarrow C + 4H\cdot \qquad \Delta H = 397 \text{ kcal/mol}, \quad E(C{-}H) = 397/4 = 99 \text{ kcal/mol}$$

Encontraremos que, en general, las energías de disociación de enlaces son más útiles para nuestros propósitos.

Hasta el momento, hemos hablado de romper moléculas en dos átomos, o en un átomo y un grupo de ellos, de modo que de los dos electrones que forman el enlace uno se queda con cada fragmento; esta ruptura de enlace se denomina *homólisis*. También encontraremos reacciones que implican ruptura de enlaces de un tipo diferente, *heterólisis*, en la que ambos electrones del enlace quedan en un mismo fragmento.

$$A{:}B \longrightarrow A\cdot + B\cdot$$ Homólisis: *un electrón en cada fragmento*

$$A{:}B \longrightarrow A + {:}B$$ Heterólisis: *ambos electrones en un fragmento*

(Estas palabras proceden del griego: *homo*, el mismo; *hetero*, diferente, y *lisis*, pérdida. Para un químico, *lisis* significa «ruptura», como, por ejemplo, *hidrólisis*, «ruptura por agua».)

Las energías de disociación de enlaces indicadas en la tabla 1.2 corresponden a homólisis, por lo que son energías de disociación *homolítica* de enlaces. Pero también se han medido para la heterólisis: algunas de estas energías de disociación *heterolítica* de enlaces se presentan en la tabla 1.3.

Tabla 1.3 ENERGÍAS DE DISOCIACIÓN HETEROLÍTICA DE ENLACES, KCAL/MOL

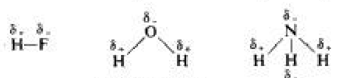
$A{:}B \longrightarrow A^+ + {:}B^-$		ΔH = Energía de disociación heterolítica de enlace o $D(A^+ - B^-)$					
		H—H	401	CH_3—H	313		
		H—F	370	CH_3—F	256		
		H—Cl	334	CH_3—Cl	227		
		H—Br	324	CH_3—Br	219		
		H—I	315	CH_3—I	212		
		H—OH	390	CH_3—OH	274		
CH_3—Cl	227	CH_3—Br	219	CH_3—I	212	CH_3—OH	274
C_2H_5—Cl	191	C_2H_5—Br	184	C_2H_5—I	176	C_2H_5—OH	242
n-C_3H_7—Cl	185	*n*-C_3H_7—Br	178	*n*-C_3H_7—I	171	*n*-C_3H_7—OH	235
i-C_3H_7—Cl	170	*i*-C_3H_7—Br	164	*i*-C_3H_7—I	156	*i*-C_3H_7—OH	222
t-C_4H_9—Cl	157	*t*-C_4H_9—Br	149	*t*-C_4H_9—I	140	*t*-C_4H_9—OH	208
H_2C=CH—Cl	207	H_2C=CH—Br	200	H_2C=CH—I	194		
H_2C=$CHCH_2$—Cl	173	H_2C=$CHCH_2$—Br	165	H_2C=$CHCH_2$—I	159	H_2C=$CHCH_2$—OH	223
C_6H_5—Cl	219	C_6H_5—Br	210	C_6H_5—I	202	C_6H_5—OH	275
$C_6H_5CH_2$—Cl	166	$C_6H_5CH_2$—Br	157	$C_6H_5CH_2$—I	149	$C_6H_5CH_2$—OH	215

Si examinamos estos valores, observaremos que son considerablemente mayores que los de la tabla 1.2. La heterólisis simple de una molécula neutra genera, desde luego, un ion positivo y otro negativo. La separación de estas partículas de carga opuesta consume gran cantidad de energía: alrededor de 100 kcal/mol *más* que la separación de partículas neutras. Por consiguiente, en la fase gaseosa, la disociación de enlaces generalmente sucede por homólisis, que es la vía más fácil. Pero en un disolvente ionizante (Sec. 6.5) el modo preferido de ruptura es la heterólisis.

1.15 Polaridad de los enlaces

Aparte de las propiedades ya descritas, algunos enlaces covalentes tienen otra: la **polaridad**. Dos átomos unidos por un enlace covalente comparten electrones, y sus núcleos son mantenidos en la misma nube electrónica. Pero en la mayoría de los casos, estos núcleos no comparten los electrones por igual: la nube es más densa en torno a un átomo que en torno al otro. En consecuencia, un extremo del enlace es relativamente negativo, y el otro, relativamente positivo, es decir, se forma un *polo negativo* y otro *positivo*. Se dice que éste es un **enlace polar** o que *tiene polaridad*.

Podemos indicar la polaridad empleando los símbolos δ_+ y δ_-, que indican cargas *parciales* + y −. (Se dice «delta más» y «delta menos».) Por ejemplo:



Enlaces polares

Cabe esperar que un enlace covalente sea polar si une átomos que difieren en su tendencia a atraer electrones, es decir, que difieren en *electronegatividad*. Es más, cuanto mayor sea la diferencia en electronegatividad, más polar será el enlace.

Los elementos más electronegativos son los que se encuentran en el extremo superior derecho del sistema periódico. De los elementos que encontraremos en química orgánica, la electronegatividad más elevada la presenta el flúor, luego el oxígeno, seguido del nitrógeno y el cloro, a continuación el bromo y, finalmente, el carbono. El hidrógeno no difiere mucho en electronegatividad del carbono; no se sabe con certeza si es más electronegativo o menos.

Electronegatividad $\qquad F > O > Cl, N > Br > C, H$

Las polaridades de los enlaces están íntimamente ligadas tanto a las propiedades físicas como a las químicas. La polaridad de los enlaces puede conducir a polaridades de moléculas, afectando considerablemente a los puntos de fusión y ebullición, y a la solubilidad. La polaridad también determina el tipo de reacción que puede suceder en ese enlace, e incluso afecta a la reactividad de los enlaces cercanos.

1.16 Polaridad de las moléculas

Una molécula es polar cuando el centro de la carga negativa no coincide con el de la positiva. Tal molécula constituye un *dipolo*: dos cargas iguales y opuestas separadas en el espacio. A menudo se usa el símbolo $\mapsto$ para caracterizar un dipolo, en el que la flecha apunta desde el extremo positivo hacia el negativo. La molécula tiene un momento dipolar μ,

que es igual a la magnitud de la carga, *e*, multiplicada por la distancia, *d*, entre los centros de las cargas:

$$\underset{\substack{\text{en}\\ \text{unidades}\\ \text{Debye, D}}}{\mu} = \underset{\substack{\text{en}\\ \text{u.e.s.}}}{e} \times \underset{\substack{\text{en}\\ \text{cm}}}{d}$$

Es posible medir los momentos dipolares de moléculas por un método que no puede describirse aquí; algunos de los valores obtenidos se dan en la tabla 1.4. Nos interesan los valores de los momentos dipolares como indicaciones de las polaridades relativas de diversas moléculas.

Tabla 1.4 MOMENTOS DIPOLARES, D

H_2	0	HF	1.75	CH_4	0
O_2	0	H_2O	1.84	CH_3Cl	1.86
N_2	0	NH_3	1.46	CCl_4	0
Cl_2	0	NF_3	0.24	CO_2	0
Br_2	0	BF_3	0		

Es un *hecho* que ciertas moléculas son polares, lo que ha dado origen a la *especulación* de que ciertos enlaces son polares. Nos hemos ocupado primero de la polaridad de los enlaces simplemente porque es conveniente considerar que la polaridad de una molécula es una combinación de las polaridades de los enlaces individuales.

Moléculas como H_2, O_2, N_2, Cl_2 y Br_2 tienen momentos dipolares nulos, o sea, no son polares. Los dos átomos idénticos de cada una de estas moléculas tienen, por supuesto, la misma electronegatividad y comparten electrones por igual; *e* es cero y, por consiguiente, también lo es μ.

Una molécula como el fluoruro de hidrógeno tiene el considerable momento dipolar de 1.75 D. A pesar de que es una molécula pequeña, el flúor, muy electronegativo, atrae fuertemente los electrones: aunque *d* es pequeña, *e* es grande y, en consecuencia, μ lo es también.

El metano y el tetracloruro de carbono, CCl_4, tienen momentos dipolares nulos. Lógicamente, sería de esperar que los enlaces individuales —al menos los del tetracloruro de carbono— fuesen polares, pero debido a la disposición tetraédrica, altamente simétrica, sus momentos se anulan (Fig. 1.16). Sin embargo, en el cloruro de metilo, CH_3Cl, la polaridad

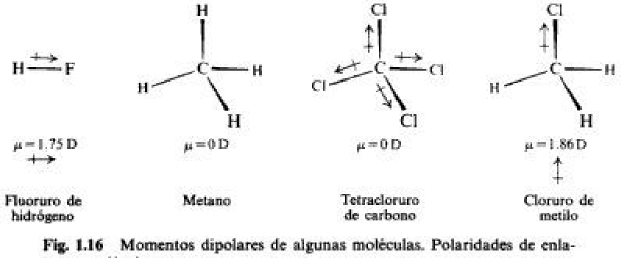
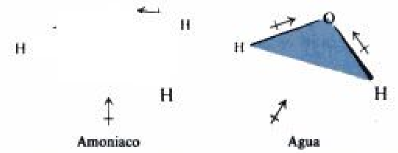


Fig. 1.16 Momentos dipolares de algunas moléculas. Polaridades de enlaces y moléculas.

del enlace carbono-cloro no se anula, por lo que tiene un momento dipolar de 1.86 D. Así, la polaridad de una molécula no sólo depende de la polaridad de sus enlaces individuales, sino también de sus direcciones, es decir, de la forma de la molécula.

El amoniaco tiene un momentodipolar de 1.46 D, el cual podría considerarse como un momento dipolar neto (una *suma vectorial*) resultante de los momentos de los tres enlaces individuales, y su dirección sería la indicada en el diagrama. El momento dipolar de 1.84 D del agua se podría interpretar de forma similar.



Momentos dipolares esperados sólo a partir de los momentos de enlace

¿Qué tipo de momento dipolar cabría esperar para el trifluoruro de nitrógeno, NF_3, que es piramidal como el amoniaco? El flúor es el elemento más electronegativo de todos, por lo que sin duda debería atraer fuertemente los electrones del nitrógeno; los enlaces N—F deberían ser muy polares y su suma vectorial debería ser grande, mucho mayor que para el amoniaco, con sus enlaces N—H moderadamente polares.



Momento dipolar considerable, esperado sólo a partir de los momentos de enlace

¿Cuál es la realidad? El trifluoruro de nitrógeno tiene un momento dipolar de solamente 0.24 D; no es mayor que el del amoniaco, sino *mucho menor*.

¿Cómo podemos explicar esto? Hemos olvidado el *par de electrones no compartido*. En el NF_3 (al igual que en el NH_3) este par ocupa un orbital sp^3 y debe contribuir con un momento dipolar en dirección opuesta al del momento neto de los enlaces N—F (Fig. 1.17);

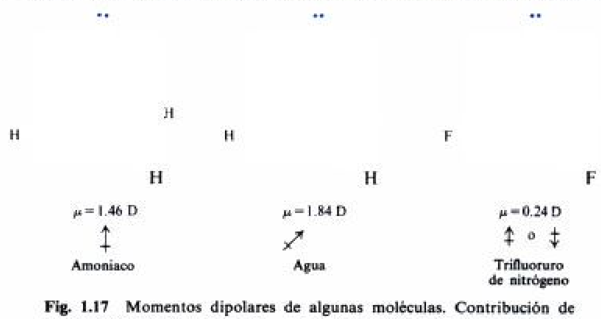


Fig. 1.17 Momentos dipolares de algunas moléculas. Contribución de pares no compartidos. En el NF_3, el momento debido al par no compartido se opone a la suma vectorial de momentos de enlace.

estos momentos opuestos son casi de la misma magnitud, y el resultado es un momento pequeño cuya dirección desconocemos. El momento observado para el amoniaco se debe muy probablemente al par no compartido, aumentado por la suma de los momentos de enlace. De modo análogo, los pares de electrones no compartidos del agua deben contribuir a su momento dipolar y, de hecho, al de cualquier molécula en la que aparecen.

Los momentos dipolares pueden dar información valiosa acerca de la estructura de las moléculas. Por ejemplo, puede descartarse cualquier estructura para el tetracloruro de carbono que dé lugar a una molécula polar basándose tan sólo en el momento dipolar, que respalda así la estructura tetraédrica. (Sin embargo, no la confirma, puesto que se pueden concebir otras estructuras que también darían como resultado una molécula no polar.)

Los momentos dipolares de la mayoría de los compuestos no se han medido nunca; para estas sustancias debemos predecir la polaridad a partir de sus estructuras. Con nuestros conocimientos sobre electronegatividad podemos estimar la polaridad de enlace; con los ángulos de enlace podemos estimar la polaridad de las moléculas, considerando también los pares de electrones no compartidos.

1.17 Estructura y propiedades físicas

Acabamos de estudiar una propiedad física de los compuestos: el momento dipolar. También nos conciernen otras, como los puntos de fusión y ebullición, y la solubilidad en un disolvente determinado. Las propiedades físicas de un compuesto nuevo dan indicaciones valiosas sobre su estructura, y a la inversa, la estructura de una sustancia a menudo nos dice qué propiedades físicas esperar de ella.

Al intentar la síntesis de un compuesto nuevo, por ejemplo, debemos planificar una serie de reacciones para convertir una sustancia que tenemos en la que queremos; además, debemos desarrollar un método para separar nuestro producto de todos los demás compuestos que forman parte de la mezcla reaccionante: reactivos no consumidos, disolvente, catalizador, subproductos. Generalmente, el *aislamiento* y la *purificación* del producto consumen más tiempo y esfuerzo que la propia preparación. La posibilidad de aislar el producto por destilación depende de su punto de ebullición y de los puntos de ebullición de los contaminantes; su aislamiento por recristalización depende de su solubilidad en varios disolventes y de la de los contaminantes. El éxito en laboratorio a menudo depende de una adecuada predicción de propiedades físicas a partir de la estructura. Los compuestos orgánicos son sustancias *reales*, no solamente colecciones de letras escritas sobre un trozo de papel, por lo que debemos aprender a manejarlas.

Hemos visto que hay dos tipos extremos de enlaces químicos: iónico, generado por transferencia de electrones, y covalente, formado por electrones compartidos. Las propiedades físicas de un compuesto dependen en gran medida del tipo de enlaces que mantienen unidos los átomos de una molécula.

1.18 Punto de fusión

En un sólido cristalino las partículas que actúan como unidades estructurales —iones o moléculas— se hallan ordenadas de una forma muy regular y simétrica; hay un modelo geométrico que se repite en el cristal.

Fusión es el cambio desde una disposición muy ordenada de partículas en el retículo cristalino al más desordenado que caracteriza a los líquidos (véanse Figs. 1.18 y 1.19). La fusión se produce cuando se alcanza una temperatura a la cual la energía térmica de las partículas es suficientemente grande como para vencer las fuerzas intracristalinas que las mantienen en posición.

Un **compuesto iónico** forma cristales en los que las unidades estructurales son *iones*. El cloruro de sodio sólido, por ejemplo, está constituido por iones sodio positivos y iones cloruro negativos que se alternan de un modo muy regular. Cada ion positivo está rodeado equidistantemente por seis iones negativos: uno a cada lado, uno arriba y otro abajo, uno al frente y otro detrás. A su vez, cada ion negativo está rodeado de forma análoga por seis positivos. No hay nada que podamos llamar *molécula* de cloruro de sodio; un ion sodio determinado no «pertenece» a ningún ion cloruro en particular; seis cloruros lo atraen por igual. El cristal es una estructura muy fuerte y rígida, pues las fuerzas electrostáticas que mantienen a cada ion en posición son poderosas. Estas poderosas fuerzas *interiónicas* sólo se superan a una temperatura muy elevada: el cloruro de sodio tiene un punto de fusión de 801 °C.

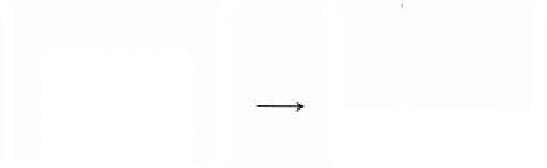


Fig. 1.18 Fusión de un cristal iónico. Las unidades son iones.

Los cristales de otros compuestos iónicos son semejantes a los del cloruro de sodio, en el sentido de que tienen un retículo iónico, aunque la disposición geométrica exacta puede ser diferente. En consecuencia, éstos también tienen puntos de fusión elevados. Muchas moléculas contienen tanto enlaces iónicos como covalentes: el nitrato de potasio, KNO_3, por ejemplo, está formado por iones K^+ y NO_3^-; los átomos de oxígeno y nitrógeno del ion NO_3^- se mantienen unidos entre sí por enlaces covalentes. Las propiedades físicas de compuestos como éste están determinadas en gran medida por los enlaces iónicos; el nitrato de potasio tiene aproximadamente el mismo tipo de propiedades físicas que el cloruro de sodio.

Un **compuesto no iónico**, aquel cuyos átomos se mantienen unidos entre sí por enlaces

Fig. 1.19 Fusión de un cristal no iónico. Las unidades son moléculas.

covalentes, forma cristales en los que las unidades estructurales son *moléculas.* Para que ocurra la fusión, deben ser superadas las fuerzas que mantienen juntas a estas moléculas; en general, estas fuerzas *intermoleculares* son muy débiles, comparadas con las fuerzas que unen los iones. Para fundir el cloruro de sodio debemos suministrar energía suficiente para romper los enlaces iónicos entre el Na^+ y el Cl^-; para fundir el metano, CH_4, no necesitamos suministrar energía suficiente para romper los enlaces covalentes entre el carbono y el hidrógeno, basta con proporcionar energía suficiente para separar moléculas de CH_4 entre sí. Al contrario que el cloruro de sodio, el metano se funde a $-183\,°C$.

1.19 Fuerzas intermoleculares

¿Qué tipo de fuerzas mantienen juntas las moléculas neutras? Al igual que las interiónicas, estas fuerzas parecen ser de naturaleza electrostática, en las que cargas positivas atraen cargas negativas. Hay dos clases de fuerzas intermoleculares: *interacciones dipolo-dipolo* y *fuerzas de Van der Waals.*

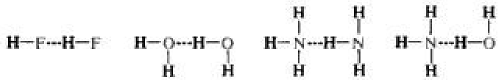
La **interacción dipolo-dipolo** es la atracción que ejerce el extremo positivo de una molécula polar por el negativo de otra semejante. En el cloruro de hidrógeno, por ejemplo, el hidrógeno relativamente positivo de una molécula es atraído por el cloro relativamente negativo de otra:



Como resultado de esta interacción dipolo-dipolo, las moléculas polares por lo general se unen entre sí más firmemente que las no polares de peso molecular comparable; esta diferencia entre la intensidad de las fuerzas intermoleculares se refleja en las propiedades físicas de los compuestos implicados.

Un tipo de atracción dipolo-dipolo particularmente fuerte es el **enlace por puente de hidrógeno**, en el cual *un átomo de hidrógeno sirve como puente entre dos átomos electronegativos, sujetando a uno con un enlace covalente, y al otro, con fuerzas puramente electrostáticas.* Cuando el hidrógeno se encuentra unido a un átomo muy electronegativo, la nube electrónica se distorsiona considerablemente hacia éste, exponiendo el núcleo del hidrógeno. La fuerte carga positiva del escasamente protegido núcleo del hidrógeno es atraída por la carga negativa del átomo electronegativo de una segunda molécula. Esta atracción tiene una fuerza de unas 5 kcal/mol, por lo que es mucho más débil que el enlace covalente —unas 50-100

kcal/mol— que lo mantiene unido al primer átomo electronegativo. Es, sin embargo, bastante más fuerte que otras atracciones dipolo-dipolo. En las fórmulas, los enlaces por puentes de hidrógeno se indican generalmente por una línea de puntos:



Para que un enlace por puente de hidrógeno sea importante, ambos átomos electronegativos deben ser del grupo F, O, N. Sólo es suficientemente positivo un hidrógeno enlazado a uno de estos elementos y sólo estos tres son suficientemente negativos para que exista la atracción necesaria. Estos tres elementos deben su efectividad especial a la carga negativa concentrada sobre sus átomos pequeños.

Deben existir fuerzas entre las moléculas de un compuesto no polar, puesto que aun estas sustancias se pueden solidificar. Tales atracciones se conocen como **fuerzas de Van der Waals**. Su existencia está explicada por la mecánica cuántica y podemos describir su origen aproximadamente como sigue: la distribución promedio de carga en torno a una molécula de metano, por ejemplo, es simétrica, por lo que no hay un momento dipolar neto. Sin embargo, los electrones se desplazan, de modo que en un instante cualquiera esa distribución probablemente se distorsionará y habrá un pequeño dipolo. Este dipolo momentáneo afectará a la distribución de electrones en otra molécula cercana de metano; el extremo negativo del dipolo tiende a repeler electrones, y el positivo, a atraerlos; es decir, el dipolo *induce* un dipolo de orientación opuesta en la molécula vecina:

A pesar de que los dipolos momentáneos y los inducidos cambian constantemente, resulta una atracción neta entre ambas moléculas.

Estas fuerzas de Van der Waals son de muy corto alcance: sólo actúan entre las partes de moléculas diferentes que están en contacto íntimo, es decir, entre sus superficies. Veremos que la relación entre la magnitud de las fuerzas de Van der Waals y el área de las superficies moleculares (Sec. 3.12) nos ayudará a comprender el efecto del tamaño y las formas moleculares sobre las propiedades físicas.

Cada átomo tiene con respecto a otros con los que no esté unido —ya sea en otra molécula o en otra parte de la misma— un «tamaño» efectivo, conocido como su *radio de Van der Waals*. A medida que se acercan dos átomos no enlazados, aumenta la atracción entre ellos, que llega al máximo justamente cuando se «tocan», es decir, cuando la distancia entre los núcleos es igual a la suma de los radios de Van der Waals. Si son forzados a juntarse aún más, la atracción es rápidamente reemplazada por *repulsión* de Van der Waals, de modo que los átomos no enlazados aceptan juntarse, pero resisten vigorosamente la sobrecarga.

Veremos que las fuerzas de Van der Waals, tanto atractivas como repulsivas, son importantes para comprender la estructura molecular.

En el capítulo 6 analizaremos con detalle todas estas fuerzas intermoleculares, este tipo de *enlaces secundarios*.

1.20 Punto de ebullición

Aunque en un líquido las partículas tienen un arreglo menos regular y gozan de mayor libertad de movimiento que en un cristal, cada una de ellas es atraída por muchas otras. La ebullición implica la separación de moléculas individuales, o pares de iones con carga opuesta, del seno del líquido (véanse Figs. 1.20 y 1.21). Esto sucede cuando se alcanza una temperatura suficiente para que la energía térmica de las partículas supere las fuerzas de cohesión que las mantienen en el líquido.



Fig. 1.20 Ebullición de un líquido iónico. Las unidades son iones y pares de iones.

En el estado líquido, la unidad de un compuesto iónico es de nuevo el ion. Cada ion es retenido firmemente por varios otros de carga opuesta. Una vez más, no hay nada que podamos denominar realmente molécula. Se necesita mucha energía para que un par de iones de carga opuesta pueda abandonar el líquido; la ebullición sólo se produce a temperatura muy alta. El punto de ebullición del cloruro de sodio, por ejemplo, es de 1413 °C. En el estado gaseoso tenemos un *par iónico*, que puede considerarse como una molécula de cloruro de sodio.

En el estado líquido, la unidad de un compuesto no iónico es de nuevo la molécula. Aquí, las débiles fuerzas intermoleculares —interacciones dipolo-dipolo y fuerzas de Van der Waals— son más fáciles de vencer que las considerables fuerzas interiónicas de los compuestos iónicos, por lo que la ebullición se produce a temperaturas mucho más bajas. El metano no polar hierve a −161.5 °C, y el cloruro de hidrógeno polar a sólo −85 °C.

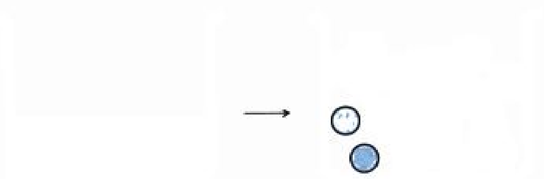
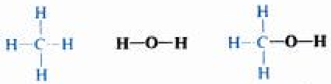


Fig. 1.21 Ebullición de un líquido no iónico. Las unidades son moléculas.

Los líquidos cuyas moléculas se mantienen unidas por puentes de hidrógeno se denominan *líquidos asociados*. La ruptura de estos puentes requiere una energía considerable, por lo que un líquido asociado tiene un punto de ebullición anormalmente elevado para un compuesto de su peso molecular y momento dipolar. El fluoruro de hidrógeno, por ejemplo, hierve a una temperatura 100 grados más alta que el cloruro de hidrógeno, más pesado,

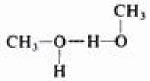
pero no asociado; el agua hierve a una temperatura 160 grados más alta que el sulfuro de hidrógeno.

También hay compuestos orgánicos que contienen oxigeno o nitrógeno con puentes de hidrógeno. Consideremos el metano, por ejemplo, y reemplacemos uno de sus hidrógenos por un grupo hidroxilo, —OH. El compuesto resultante, CH_3OH, es *metanol*, el miembro más pequeño de la familia de los *alcoholes*. Estructuralmente, no sólo se parece al metano, sino también al agua:



Metano Agua Metanol

Al igual que el agua, se trata de un liquido asociado, cuyo punto de ebullición es «anormalmente» elevado para un compuesto de su tamaño y polaridad.



Cuanto más grandes son las moléculas, más fuertes son las fuerzas de Van der Waals. Se conservan otras propiedades —polaridad, puentes de hidrógeno—, pero el punto de ebullición aumenta con el tamaño molecular. Los puntos de ebullición de sustancias orgánicas son bastante más elevados que el de la pequeña molécula no polar del metano, pero rara vez encontramos puntos de ebullición por encima de 350° C; a temperaturas más elevadas, comienzan a romperse los enlaces covalentes *dentro* de las moléculas, con lo que compiten la descomposición y la ebullición. Para bajar el punto de ebullición y así minimizar la descomposición, a menudo se realiza la destilación de compuestos orgánicos a presión reducida.

1.21 Solubilidad

Cuando se disuelve un sólido o un liquido, las unidades estructurales —iones o moléculas— se separan unas de otras y el espacio entre ellas pasa a ser ocupado por moléculas de disolvente. Durante la disolución, igual que en la fusión y la ebullición, debe suministrarse energía para vencer las fuerzas interiónicas o intermoleculares. ¿De dónde proviene esta energía? La que se requiere para romper los enlaces entre las partículas del soluto es aportada por la formación de enlaces entre partículas de soluto y moléculas de disolvente: las fuerzas atractivas anteriores son reemplazadas por otras nuevas.

Ahora bien, ¿cómo son estos enlaces que se establecen entre el soluto y el disolvente? Consideremos primero el caso de los **solutos iónicos**.

Se necesita una cantidad considerable de energía para vencer las poderosas fuerzas electrostáticas que sostienen un retículo iónico. Sólo el agua y otros disolventes muy polares

pueden disolver apreciablemente compuestos iónicos. ¿Qué tipo de enlaces se forman entre iones y un disolvente polar? Por definición, una molécula polar tiene un extremo positivo y otro negativo; por tanto, hay atracción electrostática entre un ion positivo y el extremo negativo de una molécula de disolvente, y entre un ion negativo y la parte positiva de la molécula de disolvente. Estas atracciones se llaman enlaces **ion-dipolo**. Cada uno de estos enlaces ion-dipolo es relativamente débil, pero en conjunto aportan suficiente energía para vencer las fuerzas interiónicas del cristal. En la solución, cada ion está rodeado por muchas moléculas de disolvente, por lo que se dice que está *solvatado*; si el disolvente es agua, se dice que el ion está *hidratado*. En solución, tanto en estado sólido como líquido, la unidad de una sustancia como el cloruro de sodio es el ion, aunque en este caso es un ion solvatado (véase Figura 1.22).

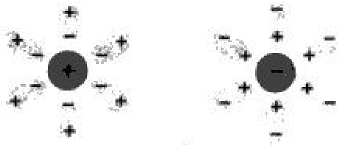


Fig. 1.22 Interacciones ion-dipolo: un catión y un anión solvatados.

Para que un disolvente pueda disolver compuestos iónicos, debe tener también una *constante dieléctrica* elevada, o sea, debe poseer propiedades altamente aislantes para disminuir la atracción entre iones de carga opuesta cuando están solvatados.

El agua debe sus relevantes propiedades como disolvente de sustancias iónicas, no solamente a su polaridad y a su elevada constante dieléctrica, sino también a otro factor: contiene el grupo —OH, por lo que puede formar puentes de hidrógeno. El agua solvata tanto cationes como aniones; los cationes en su polo negativo (básicamente, sus electrones no compartidos), y los aniones, por medio de puentes de hidrógeno.

Pasemos ahora a la disolución de **solutos no iónicos**.

Las características de la solubilidad de compuestos no iónicos están determinadas principalmente por su polaridad. Las sustancias no polares o débilmente polares se disuelven en disolventes no polares o ligeramente polares; los compuestos muy polares lo hacen en disolventes de alta polaridad. «Una sustancia disuelve a otra similar», es una regla empírica muy útil. El metano es soluble en tetracloruro de carbono, porque las fuerzas que mantienen unidas las moléculas de metano y las de tetracloruro de carbono —las interacciones de Van der Waals— son reemplazadas por otras muy similares, las que unen moléculas de tetracloruro de carbono a moléculas de metano.

Ni el metano ni el tetracloruro de carbono son apreciablemente solubles en agua, cuyas moléculas, muy polares, se atraen mutuamente por interacciones dipolo-dipolo muy intensas: los puentes de hidrógeno; por otra parte, sólo podría haber fuerzas atractivas muy débiles entre las moléculas de agua y las no polares de metano o de tetracloruro de carbono.

Por el contrario, el metanol, CH_3OH, compuesto orgánico muy polar, es totalmente soluble en agua. Los puentes de hidrógeno entre las moléculas de agua y las de metanol pueden reemplazar fácilmente a los puentes de hidrógeno similares formados entre diferentes moléculas de metanol y diferentes moléculas de agua.

La comprensión de la naturaleza de las soluciones es fundamental para entender la química orgánica. La mayoría de las reacciones orgánicas se efectúan en solución, y es cada vez más evidente que el disolvente hace mucho más que simplemente unir moléculas diferentes para que puedan reaccionar entre sí. El disolvente está implicado en las reacciones que

tienen lugar en él; cuánto y en qué forma está implicado es algo que empieza a saberse ahora. En el capítulo 6, cuando estudiemos un poco más las reacciones orgánicas y cómo se realizan, volveremos sobre este tema —que apenas tocamos aquí— y examinaremos en detalle la función del disolvente.

1.22 Acidos y bases

Al pasar ahora de las propiedades físicas a las químicas, revisemos brevemente un tema conocido que es fundamental para la comprensión de la química orgánica: acidez y basicidad.

Los términos *ácido* y *base* se han definido de varias formas, correspondiendo cada definición a un modo particular de considerar las propiedades de acidez y basicidad. Nos será útil observar ácidos y bases desde dos de estos puntos de vista; el que elijamos dependerá del problema que se tenga a mano.

De acuerdo con la definición de **Lowry-Brønsted**, *un ácido es una sustancia que entrega un protón, y una base, una que lo acepta*. Al disolver ácido sulfúrico en agua, el ácido H_2SO_4 entrega un protón (núcleo de hidrógeno) a la base H_2O para formar el nuevo ácido H_3O^+ y la nueva base HSO_4^-. Cuando el cloruro de hidrógeno reacciona con el amoniaco, el ácido HCl entrega un protón a la base NH_3 para formar el nuevo ácido NH_4^+ y la nueva base Cl^-.

$$\underset{\text{Acido más fuerte}}{H_2SO_4} + \underset{\text{Base más fuerte}}{H_2O} \rightleftharpoons \underset{\text{Acido más débil}}{H_3O^+} + \underset{\text{Base más débil}}{HSO_4^-}$$

$$\underset{\text{Acido más fuerte}}{HCl} + \underset{\text{Base más fuerte}}{NH_3} \rightleftharpoons \underset{\text{Acido más débil}}{NH_4^+} + \underset{\text{Base más débil}}{Cl^-}$$

Según la definición de Lowry-Brønsted, la fuerza de un ácido depende de su tendencia a entregar un protón, y la de una base, de su tendencia a aceptarlo. El ácido sulfúrico y el cloruro de hidrógeno son ácidos fuertes, puesto que tienden a entregar un protón con mucha facilidad; a la inversa, el ion bisulfato, HSO_4^-, y el ion cloruro deben ser necesariamente bases débiles, puesto que demuestran poca tendencia a adherirse a protones. En las dos reacciones que acabamos de describir, el equilibrio favorece la formación del ácido y la base más débiles.

Si se mezclan H_2SO_4 y NaOH acuosos, el ácido H_3O^+ (ion hidronio) entrega un protón a la base OH^- para formar el nuevo ácido H_2O y la nueva base H_2O. Al mezclar NH_4Cl y NaOH acuosos, el ácido NH_4^+ (ion amonio) entrega un protón a la base OH^- para formar

$$\underset{\text{Acido más fuerte}}{H_3O^+} + \underset{\text{Base más fuerte}}{OH^-} \rightleftharpoons \underset{\text{Acido más débil}}{H_2O} + \underset{\text{Base más débil}}{H_2O}$$

$$\underset{\text{Acido más fuerte}}{NH_4^+} + \underset{\text{Base más fuerte}}{OH^-} \rightleftharpoons \underset{\text{Acido más débil}}{H_2O} + \underset{\text{Base más débil}}{NH_3}$$

el nuevo ácido H_2O y la nueva base NH_3. En ambos casos, la base fuerte, el ion hidróxido, ha aceptado un protón para formar el ácido débil H_2O. Si disponemos estos ácidos en el orden indicado, debemos disponer necesariamente las bases (conjugadas) correspondientes en orden opuesto.

Fuerza ácida	$\begin{matrix} H_2SO_4 \\ HCl \end{matrix} > H_3O^+ > NH_4^+ > H_2O$
Fuerza básica	$\begin{matrix} HSO_4^- \\ Cl^- \end{matrix} < H_2O < NH_3 < OH^-$

Al igual que el agua, muchos compuestos orgánicos que contienen oxígeno pueden actuar como bases y aceptar protones; el alcohol etílico y el dietil éter, por ejemplo, forman los *iones oxonio* I y II. Por conveniencia, a menudo nos referiremos a una estructura del tipo I como un *alcohol protonado*, y a una del tipo II, como un *éter protonado*.

$$C_2H_5\ddot{O}H + H_2SO_4 \rightleftharpoons C_2H_5\overset{\oplus}{\ddot{O}}H + HSO_4^-$$

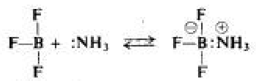
Alcohol etílico — I (el segundo H sobre el O): Un ion oxonio, Alcohol etílico protonado

$$(C_2H_5)_2\ddot{O}: + HCl \rightleftharpoons (C_2H_5)_2\overset{\oplus}{\ddot{O}}:H + Cl^-$$

Dietil éter — II: Un ion oxonio, Dietil éter protonado

Según la definición de **Lewis**, *una base es una sustancia que puede suministrar un par de electrones para formar un enlace covalente, y un ácido, una que puede recibir un par de electrones para formar un enlace covalente.* De este modo, **un ácido es un aceptor de pares de electrones,** y **una base, un donante de pares de electrones.** Este es el más fundamental de los conceptos ácido-base, y también el más general, ya que incluye todos los demás conceptos.

Un protón es un ácido, pues es deficiente en electrones y necesita un par de ellos para completar su capa de valencia. El ion hidróxido, el amoniaco y el agua son bases, pues tienen pares de electrones disponibles que pueden compartir. En el trifluoruro de boro, BF_3, el boro sólo tiene seis electrones en su capa externa, por lo que tiende a aceptar otro par para completar su octeto. El trifluoruro de boro es un ácido, y se combina con bases como el amoniaco o el dietil éter.



Acido Base



Acido Base

El cloruro de aluminio, $AlCl_3$, es un ácido por la misma razón. El cloruro estánnico, $SnCl_4$, tiene un octeto completo en el estaño, pero puede aceptar pares de electrones adicionales (por ejemplo, en $SnCl_6^{2-}$), por lo que también es un ácido.

Indicamos una carga formal negativa sobre el boro en estas fórmulas porque tiene un electrón más —uno del par compartido con oxígeno o nitrógeno— de lo que puede neutralizar por medio de su carga nuclear; correspondientemente, se indica el nitrógeno u oxígeno con una carga formal positiva.

Encontraremos que el concepto de Lewis de ácidos y bases es fundamental para la comprensión de la química orgánica. Para dejar bien claro que hablamos de este tipo de ácido o base, emplearemos a menudo la expresión *ácido de Lewis* (o *base de Lewis*) o, a veces, *ácido* (o *base*) *en el sentido de Lewis.*

Al igual que las físicas, las propiedades químicas dependen de la estructura molecular. ¿Cuáles son las características de la estructura de una molécula que nos permiten diagnosticar su carácter ácido o básico? Podemos intentar contestar a esta pregunta ahora de una forma general, aunque más adelante volveremos a ella muchas veces.

Para ser ácida en el sentido de Lowry-Brønsted, una molécula debe contener, desde luego, hidrógeno. En gran medida, el grado de acidez lo determina la clase de átomo unido al hidrógeno y, en particular, la capacidad de ese átomo para acomodar el par de electrones que el ion hidrógeno saliente deja atrás. Esta capacidad parece depender de varios factores, los que incluyen (a) la *electronegatividad* del átomo, y (b) su *tamaño*. Así, dentro de un periodo determinado de la tabla periódica, la acidez aumenta con el aumento de la electronegatividad:

Acidez

$$H{-}CH_3 < H{-}NH_2 < H{-}OH < H{-}F$$
$$H{-}SH < H{-}Cl$$

Y dentro de un grupo determinado, la acidez aumenta con el tamaño:

Acidez

$$H{-}F < H{-}Cl < H{-}Br < H{-}I$$
$$H{-}OH < H{-}SH < H{-}SeH$$

Entre los compuestos orgánicos, puede esperarse que tengan una acidez de Lowry-Brønsted apreciable aquellos que contienen los grupos O—H, N—H y S—H.

Para que una molécula sea ácida en el sentido de Lewis, debe ser deficiente en electrones; en particular, buscaríamos en ella un átomo con sólo un sexteto electrónico.

Para ser básica, tanto en el sentido de Lowry-Brønsted como en el de Lewis, una molécula debe disponer de un par de electrones para compartir. Su disponibilidad está determinada en gran medida por el átomo que los contiene: su electronegatividad, su tamaño y su carga. La función de estos factores es aquí necesariamente opuesta a lo que hemos observado para la acidez: cuanto mejor acomode el átomo al par de electrones, menos disponible estará éste para ser compartido.

1.23 Isomería

Antes de comenzar el estudio sistemático de las distintas clases de compuestos orgánicos, veamos un concepto adicional que ilustra particularmente bien la importancia fundamental de la estructura molecular: el concepto de **isomería**.

El compuesto *alcohol etílico* es un líquido que hierve a 78 °C. Su análisis (por métodos que se describen más adelante, Sec. 2.27) demuestra que contiene carbono, hidrógeno y oxígeno en la proporción 2C : 6H : 1O. Su espectro de masas indica que su peso molecular es 46, por lo que su fórmula molecular debe ser C_2H_6O. Es un compuesto bastante reactivo; por ejemplo, si se deja caer un trozo de sodio metálico en un tubo de ensayo que contiene alcohol etílico, se produce un burbujeo vigoroso y se consume el sodio; se desprende hidrógeno gaseoso y queda un compuesto de fórmula C_2H_5ONa. También reacciona con ácido yodhídrico para formar agua y un compuesto de fórmula C_2H_5I.

El compuesto *dimetil éter* es un gas con punto de ebullición de −24 °C. Es, evidentemente, una sustancia diferente del alcohol etílico: no sólo difiere en sus propiedades físicas, sino también en las químicas. No reacciona con el sodio metálico. Como el alcohol etílico, reacciona con el ácido yodhídrico, pero da un compuesto de fórmula CH_3I. El análisis del dimetil éter indica que contiene carbono, hidrógeno y oxígeno en la misma proporción que el alcohol etílico, 2C : 6H : 1O; tiene el mismo peso molecular, 46. Concluimos que tiene la misma fórmula molecular, C_2H_6O.

Tenemos aquí dos sustancias, alcohol etílico y dimetil éter, que tienen la misma fórmula molecular, C_2H_6O, y, sin embargo, son dos compuestos claramente diferentes. ¿Cómo podemos explicar su existencia? La respuesta es que *difieren en su estructura molecular*. El alcohol etílico tiene la estructura representada por I y el dimetil éter la representada por II. Veremos que las diferencias en propiedades físicas y químicas de estos dos compuestos pueden explicarse fácilmente a partir de sus diferencias estructurales.



I
Alcohol etílico

II
Dimetil éter

Los compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular se llaman **isómeros** (del griego: *isos*, igual, y *meros*, parte). Contienen igual número de las mismas clases de átomos, pero éstos están unidos entre sí de manera distinta. Los isómeros son compuestos diferentes, porque tienen estructuras moleculares distintas.

Esta diferencia en estructura molecular genera propiedades distintas; son estas diferencias las que nos revelan que estamos tratando compuestos diferentes. En algunos casos, la diferencia estructural —y por consiguiente las propiedades distintas— es tan marcada que los isómeros se clasifican en familias químicas diferentes como, por ejemplo, *alcohol* etílico y

dimetil *éter*. En otros casos, la diferencia estructural es tan sutil que sólo puede describirse en función de modelos tridimensionales. Entre estos dos extremos hay otros tipos de isomería.

PROBLEMAS

1. De los compuestos siguientes, ¿cuáles son iónicos y cuáles no? Escríbase una fórmula electrónica simple para cada uno (Sec. 1.3), indicando solamente los electrones de la capa de valencia.

(a) $MgCl_2$ (c) ICl (e) $KClO_4$ (g) $BaSO_4$
(b) CH_2Cl_2 (d) NaOCl (f) $SiCl_4$ (h) CH_3NH_2

2. Para cada uno de los compuestos siguientes, escríbase una fórmula electrónica simple (Sec. 1.3), suponiéndolos todos completamente covalentes. Considérese que cada átomo tiene un octeto completo (excepto el hidrógeno, por supuesto) y que dos átomos pueden compartir más de un par de electrones.

(a) N_2H_4 (d) $COCl_2$ (g) CO_3^{2-} (j) CH_2O
(b) H_2SO_4 (e) HONO (h) C_2H_4 (k) CH_2O_2
(c) HSO_4^- (f) NO_2^- (i) C_2H_2 (l) C_3H_8

3. ¿Cuál es la forma que cabe esperar para cada una de las sustancias siguientes?

(a) $(CH_3)_3B$ (e) el ion amida, NH_2^-
(b) el anión metilo, $CH_3:^-$ (f) dimetil éter
(c) el catión metilo, CH_3^+ (g) el ion fluoborato, BF_4^-
(d) H_2S (h) $(CH_3)_3N$

4. En muchos iones complejos, por ejemplo, $Co(NH_3)_6^{3+}$, puede considerarse que los enlaces con el átomo central utilizan seis orbitales híbridos equivalentes sp^3d^2 (o d^2sp^3). Partiendo de la separación máxima de orbitales, ¿qué geometría se supone que tendrán estos complejos?

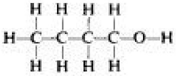
5. Indíquese la dirección del momento dipolar que cabe esperar, *si la hay*, para cada uno de los compuestos siguientes:

(a) HBr (d) CH_2Cl_2 (g) dimetil éter
(b) ICl (e) $CHCl_3$ (h) $(CH_3)_3N$
(c) I_2 (f) CH_3OH (i) CF_2Cl_2

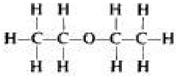
6. (a) Aunque la molécula de HCl (1.27 Å) es más larga que la de HF (0.92 Å), tiene un momento dipolar *menor* (1.03 D, contra 1.75 D). ¿Cómo se explica este hecho? (b) El momento dipolar de CH_3F es de 1.847 D, y el del CD_3F, 1.858 D. (D es ^2H, deuterio.) Comparado con el enlace C—H, ¿cuál es la dirección del dipolo C—D?

7. ¿Qué sugieren las diferencias entre las propiedades del acetilacetonato de litio (p.f. muy elevado, insoluble en cloroformo) y del acetilacetonato de berilio (p.f. 108 °C, p.e. 270 °C, soluble en cloroformo) acerca de sus estructuras?

8. El alcohol *n*-butílico (p.e. 118 °C) tiene un punto de ebullición mucho más elevado que el de su isómero dietil éter (p.e. 35 °C), sin embargo ambos compuestos tienen la misma solubilidad en agua (8 g por 100 g).



Alcohol *n*-butílico



Dietil éter

¿Cómo se explican estos hechos?

9. Reformúlense las ecuaciones siguientes para indicar los ácidos y bases de Lowry-Brønsted involucrados. Márquese cada uno como más fuerte o más débil, como en la sección 1.22.

(a) $HCl(aq) + NaHCO_3(aq) \rightleftharpoons H_2CO_3 + NaCl$

(b) $NaOH(aq) + NaHCO_3(aq) \rightleftharpoons Na_2CO_3 + H_2O$

(c) $NH_3(aq) + HNO_3(aq) \rightleftharpoons NH_4NO_3(aq)$

(d) $NaCN(aq) \rightleftharpoons HCN(aq) + NaOH(aq)$

(e) $NaH + H_2O \longrightarrow H_2 + NaOH$

(f) $CaC_2 + H_2O \longrightarrow Ca(OH)_2 + C_2H_2$

Carburo de calcio — Acetileno

10. ¿Cuál es el ácido de Lowry-Brønsted en (a) HCl disuelto en agua; (b) HCl (no ionizado) disuelto en benceno? (c) ¿Qué solución es la más ácida?

11. Explíquese por qué prácticamente todo compuesto orgánico que contiene oxígeno se disuelve en ácido sulfúrico concentrado y frío para dar una solución de la cual puede recuperarse el compuesto por dilución con agua.

12. ¿Cómo podrían explicarse los siguientes órdenes de acidez? Sea lo más específico posible.

$$HClO_4 > HClO_2 > HClO \quad y \quad H_2SO_4 > H_2SO_3$$

13. Para cada una de las siguientes fórmulas moleculares, dibújense estructuras como las de la sección 1.23 (una raya por cada par de electrones), considerando todos los isómeros que puedan concebirse. Supóngase que cada átomo (excepto el hidrógeno) tiene un octeto completo y que dos átomos pueden compartir más de un par de electrones.

(a) C_2H_7N (d) C_4H_{10} (e) C_3H_8O
(b) C_3H_8 (d) C_3H_7Cl (f) C_2H_4O

14. En la destilación corriente, se coloca un líquido en un matraz y se calienta, bien a presión ordinaria o a presión reducida, hasta completar el proceso. En la modificación llamada *destilación flash* se hace gotear el líquido en un recipiente caliente a la misma velocidad con que se destila, de modo que en todo momento hay muy poco líquido en el recipiente. ¿Qué ventajas podría tener la destilación *flash* y en qué condiciones podría utilizarse?

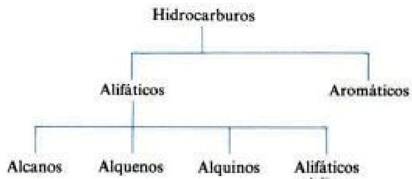
2

Metano

Energía de activación. Estado de transición

2.1 Hidrocarburos

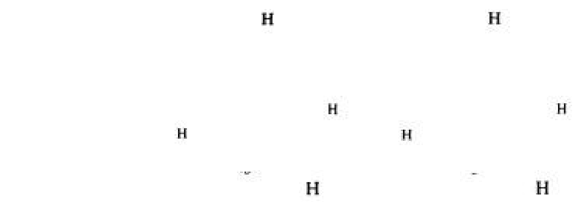
Ciertos compuestos orgánicos sólo contienen dos elementos, hidrógeno y carbono, por lo que se conocen como **hidrocarburos**. Partiendo de su estructura, se dividen en dos clases principales: **alifáticos** y **aromáticos**. Los primeros se subdividen en familias: alcanos, alquenos, alquinos y sus análogos cíclicos (cicloalcanos, etc.).



El miembro más simple de la familia de los alcanos, y de hecho uno de los compuestos orgánicos más simples, es el **metano**, CH_4. Sólo estudiaremos este compuesto con algún detalle, ya que todo lo que aprendemos acerca de él puede aplicarse, con ligeras modificaciones, a cualquier alcano.

2.2 Estructura del metano

Como ya estudiamos anteriormente (Sec. 1.11), cada uno de los cuatro átomos de hidrógeno está unido al de carbono por un enlace covalente, es decir, compartiendo un par de electrones. Cuando el carbono está unido a otros cuatro átomos, sus orbitales enlazantes (orbitales sp^3, formados por mezcla de un orbital s y tres p) se dirigen hacia los vértices de un tetraedro (Fig. 2.1*a*). Esta disposición tetraédrica es lo que permite a los orbitales estar separados al máximo. Para que cada uno de estos orbitales solape al orbital esférico s de un átomo de hidrógeno con efectividad máxima, formando así un enlace más fuerte, cada núcleo de hidrógeno debe ubicarse en un vértice de este tetraedro (Fig. 2.1*b*).



(*a*) (*b*) (*c*)

Fig. 2.1 Molécula de metano. (*a*) Orbitales sp^3 tetraédricos. (*b*) Forma predicha: núcleos de hidrógeno ubicados para solapamiento máximo. (*c*) Forma y tamaño.

La estructura tetraédrica del metano ha sido verificada por difracción de electrones (Figura 2.1*c*), lo que muestra fuera de toda duda la disposición de los átomos en moléculas tan simples. Más adelante analizaremos algunas de las pruebas que permitieron a los químicos aceptar esta estructura tetraédrica mucho antes de que se conocieran la mecánica cuántica o la difracción de electrones.

Normalmente, representaremos al metano con una raya por cada par de electrones compartido por el carbono y el hidrógeno (I). Para concentrar nuestra atención sobre electrones individuales, indicaremos algunas veces un par por dos puntos (II); finalmente, para representar la forma verdadera de la molécula, emplearemos una fórmula tridimensional simple como III o IV.



I II III IV

En las fórmulas tridimensionales de este tipo, una cuña negra representa un enlace que sale del plano del papel hacia nosotros; una cuña de puntos, un enlace que se aleja de nosotros por detrás del plano del papel, y una línea normal, un enlace en el plano del papel. Por consiguiente, las fórmulas III y IV representan al metano, como en las figuras 2.2*a* y 2.2*b*, respectivamente.

Fig. 2.2 Diferentes orientaciones de la molécula de metano utilizando fórmulas de cuña.

2.3 Propiedades físicas

Como vimos en el capítulo anterior (Sec. 1.18), la unidad de un compuesto no iónico, sea sólido, líquido o gaseoso, es la molécula. Como la molécula de metano es muy simétrica, las polaridades de los enlaces carbono-hidrógeno individuales se anulan, de lo que resulta que la molécula en sí no es polar.

La atracción entre tales moléculas no polares queda limitada a las fuerzas de Van der Waals; para moléculas tan pequeñas, estas fuerzas atractivas deben ser muy débiles, comparadas con las intensísimas entre iones sodio y cloruro, por ejemplo. No debe ser sorprendente, por tanto, que esas fuerzas atractivas sean vencidas con facilidad por la energía térmica, de modo que la fusión y ebullición se producen a temperaturas muy bajas: p.f. $-183\ ^\circ C$, p.e. $-161.5\ ^\circ C$. (Compárense estos valores con los correspondientes para el cloruro de sodio: p.f. $801\ ^\circ C$, p.e. $1413\ ^\circ C$.) En consecuencia, el metano es un gas a temperaturas ordinarias.

El metano es incoloro y, en estado líquido, menos denso que el agua (densidad relativa 0.4); de acuerdo con la regla de que «una sustancia disuelve a otra similar», es apenas soluble en agua, pero muy soluble en líquidos orgánicos, como gasolina, éter y alcohol. Con respecto a sus propiedades físicas, el metano fija la pauta para los demás miembros de la familia de los alcanos.

2.4 Fuente

El metano es un producto final de la putrefacción anaeróbica (*sin aire*) de las plantas, es decir, de la descomposición de ciertas moléculas muy complejas. Como tal, es el principal constituyente (hasta un 97 %) del gas natural. Es el peligroso *grisú* de las minas de carbón y puede verse aflorar burbujeando en las ciénagas como *gas de los pantanos*.

Si se quiere metano muy puro, puede separarse por destilación fraccionada de los otros constituyentes del gas natural (también alcanos en su mayoría); la mayor parte se consume como combustible sin purificar.

De acuerdo con una teoría, los orígenes de la vida se remontan a una Tierra primitiva, rodeada por una atmósfera de metano, agua, amoniaco e hidrógeno. La energía —radiación del Sol, descargas de relámpagos— rompió estas moléculas simples en fragmentos reactivos (radicales libres, Sec. 2.12), que se combinaron para formar moléculas más grandes y finalmente dieron origen a los enormemente complejos compuestos orgánicos que conforman los organismos vivos. (El descubrimiento de moléculas orgánicas en el espacio ha llevado incluso a la especulación de que «en las nubes interestelares pudieron existir las semillas orgánicas para la vida».)

En 1953, en la Universidad de Chicago, el ganador del Premio Nobel, Harold C. Urey, y su colaborador, el estudiante Stanley Miller, encontraron pruebas de que esto pudo haber sucedido. Demostraron que una descarga eléctrica convierte una mezcla de metano, agua, amoniaco e hidrógeno en un gran número de compuestos orgánicos, incluso aminoácidos, que son los principios a partir de los cuales se forman las proteínas, la «sustancia de la vida» (Cap. 40). (Es quizá lo más apropiado comenzar nuestro estudio de la química orgánica con el metano y su conversión en radicales libres.)

El metano generado en la descomposición final de un organismo que alguna vez estuvo vivo, bien puede ser la sustancia a partir de la cual —en última instancia— se haya derivado ese organismo. «*...la tierra a la tierra, las cenizas a las cenizas, el polvo al polvo....*»

2.5 Reacciones

Por sus propiedades químicas y físicas, el metano fija la norma para la familia de los alcanos (Sec. 3.18). Típicamente, sólo reacciona con sustancias muy reactivas, o en condiciones muy vigorosas, lo que redunda, como veremos, en lo mismo. De momento, sólo consideraremos su oxidación: por oxígeno, halógenos e, incluso, agua.

REACCIONES DEL METANO

1. Oxidación

$$CH_4 + 2O_2 \xrightarrow{\text{llama}} CO_2 + 2H_2O + \text{calor (213 kcal/mol)} \qquad \textit{Combustión}$$

$$6CH_4 + O_2 \xrightarrow{1500\,^\circ C} \underset{\text{Acetileno}}{2HC{\equiv}CH} + 2CO + 10H_2 \qquad \text{Estudiada en la sección 11.5}$$

$$CH_4 + H_2O \xrightarrow[Ni]{850\,^\circ C} CO + 3H_2$$

2. Halogenación

$$CH_4 \xrightarrow{X_2} \underset{+\ HX}{CH_3X} \xrightarrow{X_2} \underset{+\ HX}{CH_2X_2} \xrightarrow{X_2} \underset{+\ HX}{CHX_3} \xrightarrow{X_2} \underset{+\ HX}{CX_4} \qquad \textit{Se requiere calor o luz}$$

Reactividad de X_2 $F_2 > Cl_2 > Br_2\ (> I_2)$

No reactivo

2.6 Oxidación. Calor de combustión

La combustión a dióxido de carbono y agua es característica de los compuestos orgánicos; en condiciones especiales, se emplea para determinar su contenido en carbono e hidrógeno (Sec. 2.27).

La combustión del metano es la reacción principal que tiene lugar al quemar gas natural. Es casi innecesario hacer hincapié en su importancia en áreas donde se dispone de este gas; el producto importante no es el dióxido de carbono ni el agua, sino el *calor*.

La combustión de hidrocarburos sólo se efectúa a temperaturas elevadas, como las que proporcionan una llama o una chispa. Sin embargo, una vez iniciada, la reacción desprende calor, que a menudo es suficiente para mantener la alta temperatura y permitir que la combustión continúe. *La cantidad de calor que se genera al quemar un mol de un hidrocarburo a dióxido de carbono y agua se llama* **calor de combustión**: para el metano es 213 kcal.

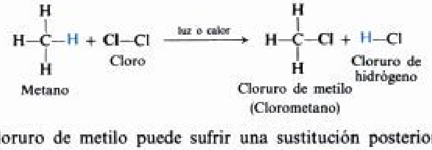
La oxidación *parcial* controlada y su reacción catalítica con agua a temperatura elevada, convierte al metano en una fuente cada vez más importante de otros productos que no sean calor: de hidrógeno, empleado en la fabricación del amoniaco; de mezclas de monóxido de carbono e hidrógeno, usadas en la síntesis del *metanol* y otros alcoholes; y del *acetileno* (Sec. 11.5), que, a su vez, es el punto de partida para la producción a gran escala de muchos compuestos orgánicos.

La oxidación por halógenos es de interés especial para nosotros —en parte, porque sabemos más de ésta que de las otras reacciones del metano— y, en un sentido u otro, es el tema de estudio del resto del capítulo.

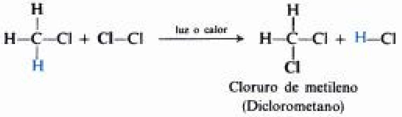
2.7 Cloración: una reacción de sustitución

Una mezcla gaseosa de metano y cloro reacciona vigorosamente por influencia de la luz ultravioleta o a una temperatura de 250-400 °C para producir cloruro de hidrógeno y un compuesto de fórmula CH_3Cl. Se dice que el metano ha sufrido una **cloración**, llamándose el producto, CH_3Cl, *clorometano* o *cloruro de metilo* (CH_3 = **metilo**).

La cloración es un ejemplo típico de una amplia clase de reacciones orgánicas conocida como **sustitución**. Se ha sustituido un átomo de hidrógeno del metano por uno de cloro, y el átomo de hidrógeno así reemplazado termina combinado con un segundo átomo de cloro.



A su vez, el cloruro de metilo puede sufrir una sustitución posterior, formando más cloruro de hidrógeno y el compuesto CH_2Cl_2, *diclorometano* o *cloruro de metileno* (CH_2 = **metileno**).



De modo análogo, la cloración puede continuar para dar $CHCl_3$, *triclorometano* o *cloroformo*, y CCl_4, *tetraclorometano* o *tetracloruro de carbono*. Este último fue en tiempos muy utilizado como agente limpiador no inflamable y como fluido en ciertos extintores de incendios, pero ha sido sustituido casi totalmente por otros materiales.

$$\underset{\text{Metano}}{CH_4} \xrightarrow{Cl_2} \underset{\text{Cloruro de metilo}}{\overset{HCl\ +}{CH_3Cl}} \xrightarrow{Cl_2} \underset{\text{Cloruro de metileno}}{\overset{HCl\ +}{CH_2Cl_2}} \xrightarrow{Cl_2} \underset{\text{Cloroformo}}{\overset{HCl\ +}{CHCl_3}} \xrightarrow{Cl_2} \underset{\text{Tetracloruro de carbono}}{\overset{HCl\ +}{CCl_4}}$$

Se requiere luz o calor

2.8 Control de la cloración

La cloración del metano puede dar cualquiera de cuatro productos orgánicos, dependiendo de hasta dónde se lleve la reacción. ¿Podemos controlarla de modo que el principal producto orgánico sea el cloruro de metilo? Es decir, ¿podemos limitarla a la primera etapa, la *mono*cloración?

Podríamos suponer ingenuamente, como se observará, que esto se logra con sólo proporcionar un mol de cloro por cada mol de metano. Veamos, sin embargo, lo que sucede si procedemos así. Al comenzar la reacción, sólo hay metano para que reaccione con el cloro, por lo que sólo se realiza la primera etapa de la cloración; no obstante, este proceso genera cloruro de metilo, de modo que al proseguir la reacción desaparece el metano y es reemplazado por cloruro de metilo.

A medida que crece la proporción de cloruro de metilo, éste compite con el metano por el cloro. Cuando la concentración de cloruro de metilo supera a la de metano, se hace más probable que el cloro ataque al cloruro de metilo que al metano, por lo que pasa a ser más importante la segunda etapa de la cloración que la primera. Se forma gran cantidad de cloruro de metileno, que se convierte de forma análoga en cloroformo y éste, a su vez, en tetracloruro de carbono. Finalmente, cuando procedemos a aislar el producto de la reacción, encontramos que es una mezcla de los cuatro metanos clorados junto con algo de metano sin reaccionar.

Sin embargo, puede limitarse la reacción casi exclusivamente a la monocloración si empleamos un gran exceso de metano. En este caso, aun al final de la reacción, el metano sin reaccionar supera en mucho al cloruro de metilo. El cloro tiene mayor probabilidad de atacar al primero que al segundo, por lo que la reacción principal es la primera etapa de la cloración.

Debido a la gran diferencia en sus puntos de ebullición, es fácil separar el exceso de metano (p.e. $-161.5\ ^\circ C$) del cloruro de metilo (p.e. $-24\ ^\circ C$), de modo que se puede mezclar el metano con más cloro y someterlo nuevamente al proceso. Aunque la conversión del metano en cloruro de metilo es baja en cada ciclo, la producción de cloruro de metilo a partir del cloro consumido es bastante elevada.

El empleo de un gran exceso de un compuesto es un recurso habitual para el químico orgánico cuando quiere limitar la reacción a sólo uno de los varios sitios reactivos en la molécula de esa sustancia.

2.9 Reacción con otros halógenos: halogenación

El metano reacciona con bromo, una vez más a temperaturas elevadas o bajo la influencia de la luz ultravioleta, para dar los correspondientes bromometanos: bromuro de metilo, bromuro de metileno, bromoformo y tetrabromuro de carbono.

$$\underset{\text{Metano}}{CH_4} \xrightarrow{Br_2} \underset{\substack{\text{Bromuro}\\ \text{de metilo}}}{\overset{\substack{HBr\\+}}{CH_3Br}} \xrightarrow{Br_2} \underset{\substack{\text{Bromuro}\\ \text{de metileno}}}{\overset{\substack{HBr\\+}}{CH_2Br_2}} \xrightarrow{Br_2} \underset{\text{Bromoformo}}{\overset{\substack{HBr\\+}}{CHBr_3}} \xrightarrow{Br_2} \underset{\substack{\text{Tetrabromuro}\\ \text{de carbono}}}{\overset{\substack{HBr\\+}}{CBr_4}} \quad \textit{Se requiere calor o luz}$$

La bromación se realiza con menor facilidad que la cloración.

El metano no reacciona con el yodo. Con el flúor, la reacción es tan vigorosa que, aun en la oscuridad y a temperatura ambiente, el proceso debe ser controlado cuidadosamente: los reactivos, diluidos con un gas inerte, se mezclan a presión reducida.

En consecuencia, podemos ordenar los halógenos de acuerdo con su reactividad:

Reactividad de los halógenos $F_2 > Cl_2 > Br_2 (> I_2)$

Este mismo orden de reactividad vale para la reacción de los halógenos con otros alcanos y, de hecho, con la mayoría de los compuestos orgánicos. La distribución de las reactividades es tan amplia que solamente la cloración y la bromación tienen lugar a velocidades que son de utilidad general.

2.10 Reactividad relativa

A lo largo de nuestro estudio de la química orgánica se tratarán constantemente las *reactividades relativas*. Compararemos las reactividades de diversas sustancias con un mismo compuesto orgánico; las reactividades de distintos compuestos orgánicos con un mismo reactivo, e incluso las reactividades de sitios diferentes de una misma molécula orgánica con el mismo reactivo.

Cuando comparamos reactividades debe entenderse que estamos comparando velocidades de reacción. Cuando decimos que el cloro es *más reactivo* con el metano que el bromo, entendemos que, en las mismas condiciones (igual concentración, igual temperatura, etc.), el cloro reacciona *más rápidamente* con el metano que el bromo. Desde otro punto de vista, queremos decir que la reacción con bromo debe realizarse en condiciones más vigorosas (concentración mayor o temperatura más elevada) para que proceda a la misma velocidad que la cloración. Cuando decimos que el metano y el yodo no reaccionan, entendemos que la reacción es demasiado lenta como para ser significativa.

No sólo queremos saber cuáles son estas reactividades relativas, sino también, dentro de lo posible, cómo justificarlas. Para ver qué factores dan mayor velocidad a una reacción que a otra, estudiaremos con más detalle las diferentes reactividades de los halógenos con el metano. Sin embargo, antes de poder hacer esto, debemos comprender mejor la propia reacción.

2.11 Mecanismos de reacción

No sólo es importante saber *qué* sucede en una reacción química, sino también *cómo* sucede, es decir, conocer no sólo los *hechos*, sino también la *teoría*.

Por ejemplo, sabemos que, bajo la influencia del calor o la luz, el metano y el cloro forman cloruro de metilo y cloruro de hidrógeno. ¿Cómo, exactamente, se convierte una molécula de metano en otra de cloruro de metilo? ¿Implica esta reacción más de un paso? Y en ese caso, ¿cuáles son los pasos? ¿Cuál es la función del calor o de la luz?

La respuesta a tales preguntas, es decir, *la descripción detallada, paso a paso, de una reacción química se denomina* **mecanismo**. Es solamente una hipótesis propuesta para explicar los hechos. A medida que se descubren nuevos hechos, el mecanismo también debe explicarlos o debe ser modificado para incluirlos; incluso puede ser necesario descartar un mecanismo para reemplazarlo por otro.

Seria difícil sostener que alguna vez haya sido *demostrado* un mecanismo. Sin embargo, si explica satisfactoriamente una amplia gama de hechos, si nos permite hacer predicciones que luego se cumplen, si es consistente con mecanismos para otras reacciones relacionadas, entonces se dice que tal mecanismo está *bien fundado* y pasa a formar parte de la teoria de la química orgánica.

¿Por qué nos interesan los mecanismos de las reacciones? Como parte importante de la teoría de la química orgánica, contribuyen a erigir el marco dentro del cual colocamos los hechos que observamos. La comprensión de los mecanismos nos facilitará el descubrimiento de un patrón en la compleja y desconcertante maraña de las reacciones orgánicas. Descubriremos que muchas reacciones, aparentemente sin relación, tienen lugar por el mismo mecanismo o por mecanismos análogos, de modo que la mayor parte de lo aprendido sobre una reacción puede aplicarse directamente a muchas otras.

Sabiendo cómo tiene lugar una reacción, podemos modificar las condiciones experimentales —no por tanteo, sino lógicamente— para que mejore el rendimiento del producto que nos interesa o para cambiar por completo el curso de la reacción y obtener un resultado diferente. A medida que aumenta nuestro conocimiento de las reacciones, también aumenta nuestra capacidad para controlarlas.

2.12 Mecanismo de la cloración. Radicales libres

Será útil examinar en detalle el mecanismo de la cloración del metano, que también es válido para la bromación y la cloración de otros alcanos; también vale para muchos compuestos que, aun no siendo alcanos, contienen partes similares a ellos en sus moléculas. Mecanismos intimamente relacionados se hallan involucrados en la oxidación (combustión) y otras reacciones de los alcanos. Es más, este mecanismo ilustra ciertos principios generales que pueden traspasarse a una amplia gama de reacciones químicas. Por último, al considerar los hechos que apoyan este mecanismo, podemos aprender algo acerca de cómo el químico descubre lo que sucede durante una reacción química.

Entre los hechos que deben ser considerados, se destacan los siguientes:

(a) En la oscuridad, el metano y el cloro no reaccionan a temperatura ambiente.
(b) Sin embargo, a temperaturas superiores a los 250 °C, la reacción procede con facilidad en la oscuridad, o
(c) a temperatura ambiente por influencia de la luz ultravioleta.

(d) La longitud de onda de la luz que induce la cloración es la que se sabe que causa, independientemente, la disociación de moléculas de cloro.
(e) Cuando se induce la reacción con luz, se obtienen muchas moléculas (varios miles) de cloruro de metilo por cada fotón absorbido por el sistema.
(f) La presencia de una pequeña cantidad de oxígeno frena la reacción por un periodo de tiempo, al cabo del cual ella procede normalmente; la longitud de este periodo depende de la cantidad de oxígeno del sistema.

(Daremos más evidencias sobre el mecanismo en las Secs. 2.21 y 4.28.)

El mecanismo que mejor satisface estas observaciones, por lo que goza de aceptación general, se muestra en las siguientes ecuaciones:

(1) $$Cl_2 \xrightarrow{\text{calor o luz}} 2Cl\cdot$$

(2) $$Cl\cdot + CH_4 \longrightarrow HCl + CH_3\cdot$$

(3) $$CH_3\cdot + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + Cl\cdot$$

luego (2), (3), (2), (3), etc.

El primer paso lo constituye la disociación de una molécula de cloro en dos átomos. Al igual que la ruptura de cualquier enlace, esto necesita energía, la *energía de disociación de enlace*; de la tabla 1.2 (Sec. 1.14) se desprende que en este caso el valor es de 58 kcal/mol. La energía se aporta en forma de luz o calor.

$$\text{energía} + :\ddot{\underset{..}{Cl}}:\ddot{\underset{..}{Cl}}: \longrightarrow :\ddot{\underset{..}{Cl}}\cdot + \cdot\ddot{\underset{..}{Cl}}:$$

La molécula de cloro sufre *homólisis* (Sec. 1.14); es decir, la ruptura del enlace cloro-cloro se produce simétricamente, de modo que cada átomo retiene un electrón del par que constituía el enlace covalente. Este **electrón impar** no está *apareado* como el resto de los electrones del átomo de cloro, o sea, no tiene compañero con espín opuesto (Sec. 1.6). *Un átomo o grupo de átomos que posee un electrón impar (no apareado) se denomina* **radical libre**. Al escribir el símbolo de un radical libre, generalmente se incluye un punto para representar al electrón impar, igual que un signo más o menos forma parte del símbolo de un ion.

Una vez formado, ¿qué es lo que probablemente le sucederá al átomo de cloro? Como la mayoría de los radicales libres, éste es extremadamente reactivo, debido a que tiende a adquirir un electrón adicional para completar así su octeto; desde otro punto de vista, a cada átomo de cloro se le aportó energía durante la ruptura de la molécula, por lo que esta partícula muy energética tiene una fuerte tendencia a perder energía mediante la formación de un nuevo enlace químico.

Para formar un nuevo enlace, o sea, para reaccionar, el átomo de cloro debe chocar con algún otro átomo o molécula. ¿Con qué tiene mayor probabilidad de chocar? Obviamente, con las partículas presentes en mayor concentración: las moléculas de cloro y de metano. La colisión con otro átomo de cloro es muy improbable, simplemente porque en cualquier instante hay muy pocas de estas partículas reactivas de vida breve. De las colisiones probables, la que se realiza con una molécula de cloro no produce cambio neto; puede ocurrir la reacción, pero sólo puede resultar en el intercambio de un átomo de cloro por otro:

$$:\ddot{\underset{..}{Cl}}\cdot + :\ddot{\underset{..}{Cl}}:\ddot{\underset{..}{Cl}}: \longrightarrow :\ddot{\underset{..}{Cl}}:\ddot{\underset{..}{Cl}}: + :\ddot{\underset{..}{Cl}}\cdot$$ *Colisión probable, pero improductiva*

La colisión de un átomo de cloro con una molécula de metano es, a la vez, *probable* y *productiva.* El cloro obtiene un átomo de hidrógeno con un solo electrón para formar una molécula de cloruro de hidrógeno:



Metano Radical metilo

Colisión probable y productiva

El grupo metilo queda con un electrón solitario, no apareado; el átomo de carbono solamente tiene siete electrones en su capa de valencia; ha sido consumido un radical libre, el átomo de cloro, y en su lugar se ha formado otro, el radical metilo, $CH_3\cdot$. Este es el paso (2) del mecanismo.

Entonces, ¿qué es lo que probablemente le sucederá al radical metilo? Al igual que el átomo de cloro, es muy reactivo y por la misma razón: tiende a completar el octeto, a perder energía formando un nuevo enlace. Nuevamente, las colisiones probables son con moléculas de cloro o metano, y no con átomos de cloro o radicales metilo, relativamente escasos. Sin embargo, el impacto con una molécula de metano puede resultar, en el mejor de los casos, en el intercambio de un radical metilo por otro:



Colisión probable, pero improductiva

Por consiguiente, la colisión importante es entre un radical metilo y una molécula de cloro. El radical metilo toma un átomo de cloro con uno de los electrones enlazantes para formar una molécula de cloruro de metilo:



Radical metilo Cloruro de metilo

Colisión probable y productiva

El otro producto es un átomo de cloro. Este es el paso (3) del mecanismo.

También aquí el consumo de una partícula reactiva va acompañado de la formación de otra. El nuevo átomo de cloro ataca al metano para generar un radical metilo que, a su vez, ataca a una molécula de cloro para dar un átomo de éste, repitiéndose la secuencia una y otra vez. Cada paso no sólo genera una nueva partícula reactiva, sino también una molécula de producto: cloruro de metilo o cloruro de hidrógeno.

Sin embargo, este proceso no puede continuar indefinidamente. Ya vimos que la unión de dos partículas de vida corta y relativamente escasas es poco probable, pero sucede ocasionalmente, y cuando sucede se detiene esta secuencia específica. Las partículas reactivas se consumen, pero no se generan.

$$:\ddot{\underset{..}{Cl}}\cdot + \cdot\ddot{\underset{..}{Cl}}: \longrightarrow :\ddot{\underset{..}{Cl}}:\ddot{\underset{..}{Cl}}:$$

$$CH_3\cdot + \cdot CH_3 \longrightarrow CH_3:CH_3$$

$$CH_3\cdot + \cdot\ddot{\underset{..}{Cl}}: \longrightarrow CH_3:\ddot{\underset{..}{Cl}}:$$

Está claro, entonces, que el mecanismo explica los hechos (a), (b), (c), (d) y (e) de las páginas 46 y 47; se necesita luz o calor para romper la molécula de cloro y generar así los átomos de cloro iniciales; una vez formado, cada átomo puede lograr la generación de muchas moléculas de cloruro de metilo.

2.13 Reacciones en cadena

La cloración del metano es un ejemplo de **reacción en cadena**, *una reacción que comprende varios pasos, cada uno de los cuales genera una sustancia reactiva que genera el paso siguiente.* Aunque las reacciones en cadena pueden variar mucho en sus detalles, todas tienen ciertas características en común.

(1) $Cl_2 \xrightarrow{\text{calor o luz}} 2Cl\cdot$ — **Paso iniciador de la cadena**

(2) $Cl\cdot + CH_4 \longrightarrow HCl + CH_3\cdot$

(3) $CH_3\cdot + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + Cl\cdot$

(2) y (3): **Pasos propagadores de la cadena**

Luego (2), (3), (2), (3), etc., *hasta que finalmente:*

(4) $Cl\cdot + \cdot Cl \longrightarrow Cl_2$

o bien

(5) $CH_3\cdot + \cdot CH_3 \longrightarrow CH_3CH_3$

o bien

(6) $CH_3\cdot + \cdot Cl \longrightarrow CH_3Cl$

(4), (5) y (6): **Pasos finalizadores de la cadena**

El primero de la cadena de reacciones es el **paso iniciador**, durante el cual se absorbe energía y se genera una partícula reactiva; en la reacción considerada se trata de la ruptura del cloro en átomos (paso 1).

Hay uno o más **pasos propagadores**, cada uno de los cuales consume una partícula reactiva y genera otra; en este caso se trata de la reacción de átomos de cloro con metano (paso 2) y de radicales metilo con cloro (paso 3).

Por último, tenemos los **pasos finalizadores**, en los que se consumen partículas reactivas, pero no se generan; en la cloración del metano éstos serían la unión de dos de las partículas reactivas o la captura de una de ellas por las paredes del recipiente.

Dada una determinada serie de condiciones, se forman alrededor de 10 000 moléculas de cloruro de metilo por cada cuanto de luz (fotón) absorbido. Cada fotón rompe una molécula de cloro para generar dos átomos, cada uno de los cuales inicia una cadena. En promedio, cada cadena consiste en 5000 repeticiones del ciclo propagador antes de detenerse.

2.14 Inhibidores

Finalmente, ¿cómo explica este mecanismo el hecho (f), que una pequeña cantidad de oxígeno retarde la reacción durante un periodo de tiempo, el cual depende de la cantidad de oxígeno para luego proceder normalmente?

Se cree que el oxígeno reacciona con un radical metilo para formar un nuevo radical libre:

$$CH_3\cdot + O_2 \longrightarrow CH_3{-}O{-}O\cdot$$

El radical $CH_3OO\cdot$ es mucho menos reactivo que el $CH_3\cdot$, por lo que poco puede hacer para continuar la cadena. Una molécula de oxígeno la interrumpe, al combinarse con un radical metilo, evitando así la formación de miles de moléculas de cloruro de metilo, lo que retardaría mucho la reacción. Una vez que todas las moléculas de oxígeno presentes se han combinado con radicales metilo, la reacción puede continuar a su velocidad normal.

Una sustancia que retarda o detiene una reacción, aun estando presente en cantidades pequeñas, se llama **inhibidor**. *El tiempo durante el cual se manifiesta la inhibición, y después del cual la reacción procede normalmente, se denomina periodo de inhibición.* La inhibición por una cantidad relativamente pequeña de material agregado es bastante característica de las reacciones en cadena de todo tipo, y a menudo es uno de los primeros indicios que nos llevan a sospechar que estamos tratando con una reacción en cadena. Es difícil imaginar de qué otro modo tan pocas moléculas pueden impedir la reacción de tantas. (Nos encontraremos frecuentemente con el empleo de oxígeno para inhibir reacciones de radicales libres.)

2.15 Calor de reacción

Al considerar la cloración del metano nos hemos ocupado principalmente de las partículas implicadas —moléculas y átomos— y de los cambios que sufren. Sin embargo, es también importante considerar, como para cualquier reacción, los cambios energéticos involucrados, puesto que éstos son los que determinan en gran medida su velocidad y si realmente se va a realizar.

Empleando los valores para las energías de disociación homolítica de enlaces dados en la tabla 1.2 (Sec. 1.14), podemos calcular los cambios energéticos que resultan para gran número de reacciones. En la conversión del metano a cloruro de metilo, se rompen dos enlaces, $CH_3{-}H$ y $Cl{-}Cl$, con un consumo de 104 + 58, o un total de 162 kcal/mol. Al mismo tiempo se forman dos enlaces nuevos, $CH_3{-}Cl$ y $H{-}Cl$, con liberación de 84 + 103, o un total de 187 kcal/mol. El resultado es la liberación de 25 kcal de calor por cada mol de metano convertido en cloruro de metilo; así pues, ésta es una **reacción exotérmica**. (Reconocemos que este cálculo no depende del conocimiento del mecanismo de la reacción.)

$$\underset{\underset{162}{\underline{104 \qquad\quad 58}}}{CH_3{-}H + Cl{-}Cl} \longrightarrow \underset{\underset{187}{\underline{84 \qquad\quad 103}}}{CH_3{-}Cl + H{-}Cl} \qquad \Delta H = -25\ \text{kcal}$$

Cuando se libera energía, el contenido calórico (entalpía), H, de las propias moléculas debe disminuir; en consecuencia, al cambio del contenido calórico, ΔH, se le da un signo negativo. (En el caso de una reacción endotérmica, durante la cual se absorbe calor, el aumento del contenido calórico de las moléculas se indica por un ΔH positivo.)

El valor de -25 kcal recién calculado es el ΔH *neto* para la reacción global. Se obtiene un cuadro más útil del proceso al considerar los ΔH de los pasos individuales, que se calculan a continuación:

$$\text{(1)} \quad \underset{(58)}{Cl{-}Cl} \longrightarrow 2Cl\cdot \qquad \Delta H = +58 \text{ kcal}$$

$$\text{(2)} \quad Cl\cdot + \underset{(104)}{CH_3{-}H} \longrightarrow CH_3\cdot + \underset{(103)}{H{-}Cl} \qquad \Delta H = +1$$

$$\text{(3)} \quad CH_3\cdot + \underset{(58)}{Cl{-}Cl} \longrightarrow \underset{(84)}{CH_3{-}Cl} + Cl\cdot \qquad \Delta H = -26$$

Es evidente por qué esta reacción sólo tiene lugar a temperatura elevada (en ausencia de luz), a pesar de ser exotérmica. El paso que inicia la cadena, sin el cual no puede realizarse el proceso, es muy **endotérmico**, por lo que sólo puede ocurrir (con velocidad suficiente) a temperatura alta. Una vez formados los dos átomos de cloro, los dos pasos que propagan la cadena —uno es ligeramente endotérmico, y el otro, exotérmico— se suceden sin dificultad muchas veces antes de que la serie se interrumpa. La difícil ruptura del cloro es la barrera a superar antes de que puedan funcionar las fáciles etapas siguientes.

dificultad, o sea, son razonablemente rápidas a temperaturas ordinarias, mientras que las endotérmicas son lentas, salvo a temperaturas elevadas. Esta relación supuesta entre ΔH y la velocidad de reacción es una regla empírica útil a falta de información adicional; sin embargo, *no* es una relación *necesaria*, y tiene muchas excepciones. Por esto, procederemos a estudiar otro concepto energético, el de *energía de activación*, relacionado más precisamente con la velocidad de reacción.

2.16 Energía de activación

Para apreciar lo que realmente sucede durante una reacción química, veamos un ejemplo específico más en detalle, el ataque de átomos de cloro sobre el metano:

$$Cl\cdot + \underset{(104)}{CH_3{-}H} \longrightarrow \underset{(103)}{H{-}Cl} + CH_3\cdot \qquad \Delta H = +1 \text{ kcal} \quad E_{act} = 4 \text{ kcal}$$

Esta reacción es relativamente sencilla: sucede en fase gaseosa, y por eso no hay complicaciones por la presencia de algún disolvente; involucra la interacción de un solo átomo y la más simple de las moléculas orgánicas. Aun así podemos aprender ciertos principios que son válidos para cualquier reacción.

¿Qué debe suceder para que esta reacción proceda? En primer lugar, debe **chocar** un átomo de cloro con una molécula de metano. Puesto que las fuerzas químicas son de alcance muy corto, sólo puede formarse un enlace hidrógeno-cloro cuando los átomos se encuentran en contacto íntimo.

Entonces, para que sea *efectiva*, la colisión debe suministrar cierta *cantidad mínima de energía*. La formación del enlace H—Cl libera 103 kcal/mol; romper el enlace CH_3—H requiere 104 kcal/mol. Podríamos suponer que sólo se necesitaría 1 kcal/mol adicional de energía para que la reacción se realice, pero no es así. Es evidente que la ruptura y la formación de enlaces no están perfectamente sincronizadas, por lo que no se dispone de toda la energía liberada por un proceso para el otro. Se ha demostrado de modo experimental que deben suministrarse 4 kcal/mol adicionales para que la reacción tenga lugar.

La energía mínima que debe proporcionar una colisión para que se produzca reacción se llama **energía de activación**, E_{act}, cuya fuente es la energía cinética de las partículas en movimiento. La mayoría de los impactos proporcionan menos que este mínimo, por lo que no prosperan y las partículas originales simplemente rebotan. Sólo las colisiones violentas entre partículas, de las cuales una o ambas se mueven con velocidad desusada, son suficientemente energéticas como para permitir la reacción. En este ejemplo, a 275 °C sólo una colisión de cada 40 es suficientemente energética.

Por último, además de ser suficientemente energéticos, los choques deben producirse entre partículas **orientadas** en forma correcta. En el instante de la colisión, la molécula de metano debe tener una orientación tal que presente un átomo de hidrógeno a la fuerza plena del impacto. En nuestro ejemplo, sólo alrededor de un choque de cada ocho tiene orientación apropiada.

En general, *una reacción química requiere colisiones de energía suficiente* (E_{act}) *y de orientación apropiada*. Existe una energía de activación para casi toda reacción que implica ruptura de enlaces, incluso para reacciones exotérmicas, en las que la formación de enlaces libera más energía que la consumida en la ruptura.

El ataque de átomos de bromo sobre el metano es mucho más endotérmico, con un ΔH de +16 kcal.

$$\underset{}{Br\cdot} + \underset{(104)}{CH_3\text{—}H} \longrightarrow \underset{(88)}{H\text{—}Br} + CH_3\cdot \qquad \Delta H = +16\text{ kcal} \quad E_{act} = 18\text{ kcal}$$

La ruptura del enlace CH_3—H requiere, como en el caso anterior, 104 kcal/mol, de las que la formación de la unión H—Br sólo proporciona 88 kcal. Es evidente que aunque se dispusiera totalmente de estas 88 kcal, la colisión debería suplir por lo menos 16 kcal adicionales. En otras palabras, la E_{act} de una reacción endotérmica debe ser al menos de la magnitud del ΔH. Como generalmente es cierto, la E_{act} de esta reacción particular (18 kcal) es, de hecho, algo mayor que el ΔH.

2.17 Avance de la reacción: cambios de energía

Las relaciones de energía pueden apreciarse más claramente en diagramas como los de las figuras 2.3 y 2.4. El avance de la reacción se representa por un movimiento horizontal desde los reactivos, a la izquierda, hacia los productos, a la derecha. La energía potencial (es decir, toda energía, excepto la cinética) en cualquier etapa de la reacción está indicada por la altura de la curva.

Sigamos el curso de la reacción en la figura 2.3. Partimos de un valle de energía potencial con una molécula de metano y un átomo de cloro. Estas partículas se mueven, por lo que poseen energía cinética, además de la energía potencial indicada. La cantidad exacta de energía cinética varía con cada par de partículas, puesto que algunas se mueven más velozmente que otras. Al chocar, la energía cinética se convierte en energía potencial. Con el

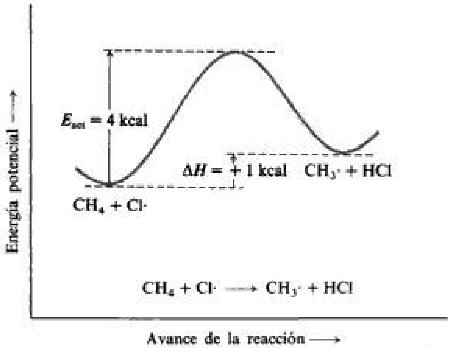


Fig. 2.3 Cambios de energía potencial durante el avance de la reacción: la reacción metano-átomo de cloro.

aumento de la energía potencial comienza la reacción y empezamos a remontar la curva energética. Si se convierte suficiente energía cinética, alcanzamos la cima y empezamos a descender hacia la derecha.

Durante el descenso se reconvierte energía potencial en cinética hasta que alcanzamos el nivel de los productos, que contienen algo más de energía potencial que los reactivos, y así nos encontramos en un valle ligeramente más elevado que el que habíamos dejado. Con este incremento neto de energía potencial debe haber una disminución correspondiente de energía cinética. Las partículas nuevas se distancian y, puesto que se mueven más lentamente que las partículas de las cuales se formaron, observamos un descenso de la temperatura: se *absorbe* calor del entorno.

En la reacción del bromo, indicada en la figura 2.4, ascendemos una curva mucho más alta y terminamos en un valle también más elevado. El aumento de energía potencial —y la disminución correspondiente de energía cinética— es mucho más acentuado que en la reacción del cloro: se absorbe más calor del entorno.

Una reacción exotérmica sigue un curso muy similar. (Como ejemplo, obsérvese la reacción inversa del bromo, es decir, lea de derecha a izquierda en la Fig. 2.4.) En este caso, sin embargo, los productos con menos energía potencial que los reactivos terminan en un valle más bajo que el que habíamos dejado. Puesto que esta vez las partículas nuevas contienen más energía cinética que las de origen, por lo que se mueven con mayor velocidad, observamos un aumento de la temperatura; se *entrega* calor al entorno.

En toda reacción se producen muchas colisiones que no liberan suficiente energía para alcanzar la cumbre de la colina; estas colisiones son estériles, por lo que nuevamente terminamos en el valle primitivo. Muchas colisiones proporcionan energía suficiente, pero suceden con las moléculas mal orientadas; esto nos permite subir una colina energética, pero nos encontramos fuera de ruta: podemos subir mucho sin encontrar el paso que permite el acceso al valle siguiente.

La diferencia de nivel entre ambos valles es, desde luego, ΔH y la diferencia de nivel entre el valle de los reactivos y la cima es la E_{act}. Sólo nos interesan estas diferencias, no la altura absoluta de una etapa de la reacción; ni siquiera nos interesan los niveles relativos de los valles de los reactivos en las reacciones del cloro y bromo: solamente necesitamos saber

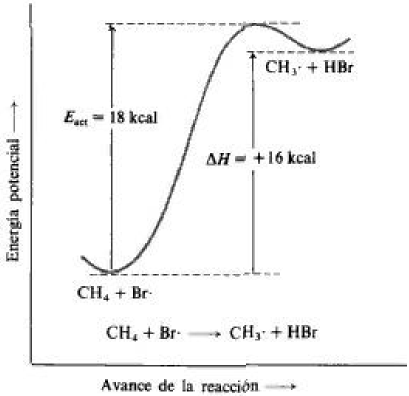


Fig. 2.4 Cambios de energía potencial durante el avance de la reacción: la reacción metano-átomo de bromo.

que en la reacción del cloro remontamos una colina de 4 kcal de altura para terminar en un valle 1 kcal más elevado que nuestro punto de partida, y que en la reacción del bromo, subimos una altura de 18 kcal para finalizar en un valle 16 kcal más alto que el inicial.

Veremos que la altura de la curva, E_{act}, es la que determina la velocidad de la reacción, y no la diferencia de nivel, ΔH, de los dos valles. Al pasar a un valle más bajo, la colina puede ser muy alta, pero *podría* ser baja e incluso inexistente. Sin embargo, al remontarnos hacia un valle más elevado, la colina no puede ser más baja que el valle al cual vamos, es decir, *en una reacción endotérmica, E_{act} debe ser, por lo menos, igual a ΔH.*

Un diagrama de energía del tipo ilustrado en las figuras 2.3 y 2.4 es particularmente útil, porque no sólo describe la reacción que estamos considerando, sino también la inversa: por ejemplo, observemos la figura 2.3 de derecha a izquierda. Vemos que la reacción tiene una energía de activación de 3 kcal, puesto que en este caso remontamos la curva desde el valle superior; ésta es, claro está, una reacción exotérmica, con un ΔH de -1 kcal.

$$\underset{}{CH_3\cdot} + \underset{(103)}{H{-}Cl} \longrightarrow \underset{(104)}{CH_3{-}H} + Cl\cdot \quad \Delta H = -1 \quad E_{act} = 3$$

Del mismo modo, podemos deducir de la figura 2.4 que la reacción

$$CH_3\cdot + \underset{(88)}{H{-}Br} \longrightarrow \underset{(104)}{CH_3{-}H} + Br\cdot \quad \Delta H = -16 \quad E_{act} = 2$$

tiene una energía de activación de 2 kcal, siendo exotérmica, con un ΔH de -16 kcal. (Observamos que estas dos últimas reacciones tienen energía de activación, a pesar de ser exotérmicas.)

Reacciones como la ruptura del cloro en átomos pertenecen a una categoría especial:

$$\underset{(58)}{Cl{-}Cl} \longrightarrow Cl\cdot + \cdot Cl \quad \Delta H = +58 \quad E_{act} = 58$$

se rompe un enlace, pero no se forman otros. La reacción inversa, la unión de dos átomos de cloro, no implica ruptura de enlaces, y es de esperar que proceda con facilidad:

$$\text{Cl}\cdot + \cdot\text{Cl} \longrightarrow \underset{(58)}{\text{Cl—Cl}} \qquad \Delta H = -58 \quad E_{act} = 0$$

de hecho, sin energía de activación. Esto se considera válido para toda reacción que involucre la unión de dos radicales libres.

Si no hay obstáculo que vencer al pasar de átomos a una molécula de cloro, sino sólo descender una pendiente, la ruptura de una molécula de cloro debe simplemente implicar el ascenso de una pendiente, como ilustra la figura 2.5. Entonces, la E_{act} para la ruptura de esta molécula debe ser igual a ΔH, o 58 kcal. Esta igualdad de E_{act} y ΔH se cree generalmente válida para reacciones de disociación de moléculas en radicales.

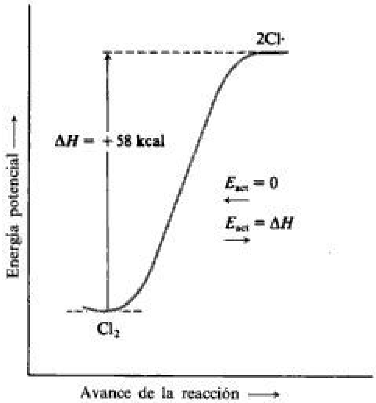


Fig. 2.5 Cambios de energía potencial durante el avance de la reacción: disociación simple.

2.18 Velocidad de reacción

Una reacción química es el resultado de colisiones suficientemente energéticas y adecuadamente orientadas. La velocidad de reacción, en consecuencia, debe ser la velocidad a la que suceden estos impactos efectivos, el número de colisiones efectivas que ocurren, digamos, durante cada segundo dentro de cada litro de espacio de reacción. En consecuencia, podemos expresar la velocidad de reacción como el producto de tres factores. (El número que expresa la probabilidad de que una colisión tenga la orientación adecuada se suele denominar **factor de probabilidad**.) Todo lo que afecte a cualquiera de estos factores afectará a la velocidad de reacción.

número de colisiones efectivas por L por seg	=	número total de colisiones por L por seg	×	fracción de colisiones que tienen suficiente energía	×	fracción de colisiones que tienen orientación adecuada
velocidad	=	frecuencia de colisiones	×	factor de energía	×	factor de probabilidad (factor de orientación)

La **frecuencia de colisiones** depende de: (a) lo aglomeradas que están las partículas, es decir, concentración o presión; (b) lo grandes que son, y (c) lo rápido que se mueven, lo que, a su vez, depende de su peso y de la temperatura.

Podemos variar la concentración y la temperatura y, en consecuencia, la velocidad. Estamos familiarizados con el hecho de que un aumento en la concentración produce un aumento de la velocidad: esto sucede, desde luego, porque aumenta la frecuencia de las colisiones. Un aumento de la temperatura también la incrementa; como veremos, también aumenta el factor energético, siendo este último efecto tan grande que, en comparación, la influencia de la temperatura sobre la frecuencia de impactos carece de importancia.

El tamaño y peso de las partículas son característicos de cada reacción y no pueden cambiarse; aunque varían ampliamente de una reacción a otra, esta variación no afecta demasiado a la frecuencia de las colisiones. A cierta temperatura, un peso mayor hace moverse más lentamente a una partícula, con lo que tiende a disminuir la frecuencia de las colisiones; sin embargo, una partícula más pesada es, por lo general, una partícula más grande y el mayor tamaño tiende a aumentar la frecuencia de los choques. De este modo, estos dos factores tienden a anularse.

El **factor de probabilidad** depende de la geometría de las partículas y del tipo de reacción que se esté realizando. Para reacciones muy relacionadas, no varía grandemente.

La energía cinética de las moléculas en movimiento no es la única fuente de la energía necesaria para reaccionar; por ejemplo, puede proporcionarse energía de las vibraciones de los diversos átomos de la molécula, de modo que el factor de probabilidad no sólo tiene que ver con qué átomos de la molécula sufren colisión, sino también con la ubicación de los demás átomos en ella, en el instante del choque.

El factor más importante para determinar la velocidad es, con mucha diferencia, el **factor energético**: la fracción de colisiones suficientemente energéticas. Este factor depende de la temperatura, que podemos controlar, y de la energía de activación característica de cada reacción.

A una temperatura dada, las moléculas de un compuesto determinado tienen una velocidad promedio y, en consecuencia, una energía cinética media que es característica de ese sistema; de hecho, la temperatura es una medida de esta energía cinética media. Sin embargo, no todas las moléculas individuales se mueven con la misma velocidad: unas son más rápidas y otras más lentas que el promedio. La distribución de velocidades se ilustra en la figura 2.6 con la conocida curva campaniforme que describe la distribución entre individuos de una gran diversidad de cualidades, como altura, inteligencia, ingresos e incluso expectativa de vida. El número de moléculas con una energía cinética determinada es mayor para una energía próxima a la media y decrece a medida que ésta se hace mayor o menor que el promedio.

La distribución de energías de choque, como era de esperar, se ilustra con una curva similar (Fig. 2.7). Indicaremos las colisiones de una energía determinada, E_{act}, por medio de una línea vertical; el número de colisiones con energía igual o mayor que E_{act} está indicado

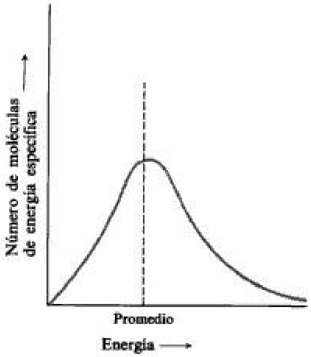


Fig. 2.6 Distribución de energía cinética entre moléculas.

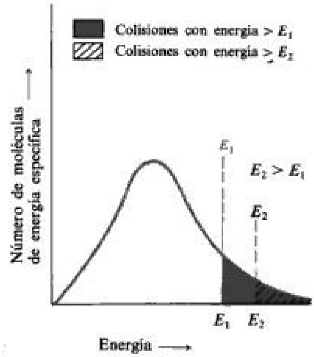


Fig. 2.7 Distribución de energía cinética entre colisiones.

por el área sombreada bajo la curva, a la derecha de la línea vertical. La fracción del número total de choques que tienen esta energía mínima, E_{act}, es la fracción del área total que está sombreada. Resulta evidente que *cuanto mayor sea el valor de* E_{act}, *tanto menor es la fracción de colisiones que tienen esa energía.*

La relación exacta entre energía de activación y fracción de colisiones con esa energía es:

$$e^{-E_{act}/RT} = \text{fracción de colisiones con energía mayor que } E_{act},$$

donde

E_{act} = energía de activación en cal (*no* kcal)
e = 2.718 (base de logaritmos naturales)
R = 1.986 (constante de los gases)
T = temperatura absoluta.

Empleando P para el factor de probabilidad y Z para la frecuencia de colisiones, obtenemos la ecuación de velocidad:

$$\text{velocidad} = PZe^{-E_{act}/RT}$$

Esta relación exponencial es importante porque indica que una diferencia pequeña en E_{act} tiene un efecto considerable sobre la fracción de colisiones suficientemente energéticas y, en consecuencia, sobre la velocidad de reacción. A 275 °C, por ejemplo, de cada 1 000 000 de choques, 10 000 suministran energía suficiente si $E_{act} = 5$ kcal; 100 la proporcionan si $E_{act} = 10$ kcal, y solamente lo hace una si $E_{act} = 15$ kcal. Esto significa que (permaneciendo iguales todos los demás factores) una reacción con $E_{act} = 5$ kcal, procederá 100 veces más rápidamente que una con $E_{act} = 10$ kcal, y 10 000 veces más velozmente que una con $E_{act} = 15$ kcal.

Hasta aquí hemos considerado un sistema mantenido a cierta temperatura. Un incremento de ésta aumenta, claro está, la energía cinética y las velocidades promedio, con lo que la curva toda se desplaza a la derecha, como se indica en la figura 2.8. Por tanto, para una

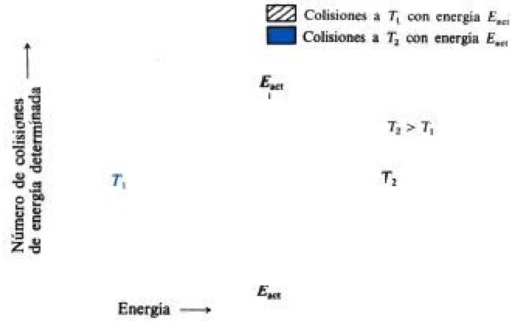


Fig. 2.8 Cambios en energías de colisión con cambio de temperatura.

energía de activación determinada, un aumento de la temperatura incrementa la fracción de colisiones suficientemente energéticas y en consecuencia, como bien sabemos, aumenta la velocidad.

Nuevamente, la relación exponencial conduce a un gran cambio de velocidad, esta vez por una pequeña variación de la temperatura. Así, por ejemplo, un aumento de 250 °C a 300 °C, que sólo representa un incremento del 10 % en temperatura absoluta, aumenta la velocidad en un 50 % si $E_{act} = 5$ kcal; la dobla, si $E_{act} = 10$ kcal, y la triplica, si $E_{act} = 15$ kcal. Como ilustra este ejemplo, cuanto mayor sea E_{act}, mayor será el efecto de un cambio de temperatura determinado, lo que se desprende de la relación $e^{-E_{act}/RT}$. De hecho, esta relación entre velocidad y temperatura es la que permite determinar la E_{act} de una reacción: se mide la velocidad a diferentes temperaturas, y con los resultados obtenidos se calcula E_{act}.

Hemos examinado los factores que determinan la velocidad de una reacción, y podemos emplear de muchas maneras lo estudiado. Por ejemplo, para acelerar una reacción, sabemos que podemos elevar la temperatura o aumentar la concentración de reactivos, e incluso disminuir la E_{act} (por medios que veremos más adelante).

De interés inmediato, sin embargo, es la cuestión de las reactividades relativas. En consecuencia, veamos cómo nuestro conocimiento de las velocidades de reacción nos puede ayudar a explicar el hecho de que una reacción procede más velozmente que otra, a pesar de que las condiciones sean idénticas para ambas.

2.19 Velocidad relativa de reacción

Hemos visto que la velocidad de una reacción puede expresarse por el producto de tres factores:

$$\text{velocidad} = \text{frecuencia de colisión} \times \text{factor energía} \times \text{factor probabilidad}$$

Dos reacciones pueden proceder a una velocidad distinta debido a diferencias en uno de estos factores o en todos. Para explicar una diferencia en la velocidad debemos ver primero en cuál de estos factores está la diferencia.

Como ejemplo, comparemos las reactividades de átomos de cloro y bromo hacia el metano, es decir, comparemos la velocidad de cada reacción en condiciones iguales:

$$Cl\cdot + CH_3{-}H \longrightarrow H{-}Cl + CH_3\cdot \qquad \Delta H = +1 \qquad E_{act} = 4$$

$$Br\cdot + CH_3{-}H \longrightarrow H{-}Br + CH_3\cdot \qquad \Delta H = +16 \qquad E_{act} = 18$$

Puesto que la temperatura y la concentración deben ser iguales para ambas reacciones, si hemos de compararlas en igualdad de condiciones, cualquier diferencia en la **frecuencia de colisión** tiene que deberse al tamaño o peso de las partículas. Un átomo de bromo es más pesado y más grande que uno de cloro; vimos que los efectos de estas dos propiedades tienden a compensarse; de hecho, las frecuencias de colisión sólo difieren en un pequeño porcentaje. Generalmente, es cierto que, para una misma temperatura y concentración, dos reacciones íntimamente relacionadas apenas difieren en frecuencia de colisión; por consiguiente, ésta no puede ser la causa de una gran diferencia en la reactividad.

Se conoce muy poco la naturaleza del **factor probabilidad**, pero como ambas reacciones son muy similares, es de suponer que tengan factores parecidos, lo que se confirma experimentalmente: sólo alrededor de una colisión de cada ocho con metano tiene una orientación propicia para reaccionar, trátese de átomos de cloro o de bromo. En general, cuando se trata de reacciones muy semejantes, podemos suponer que *no es probable* que una gran diferencia de reactividad se deba a factores de probabilidad muy distintos.

Nos queda por considerar el **factor energía**. A una temperatura dada, la fracción de choques con suficiente energía para reaccionar depende de su magnitud, o sea, depende de su E_{act}. En nuestro ejemplo, E_{act} es de 4 kcal para la reacción del cloro, y de 18 kcal para la del bromo. Hemos visto que una diferencia de este orden es la causa de una diferencia enorme en el factor energético, y por tanto en la velocidad. A 275 °C, de cada 15 millones de colisiones, 375 000 son suficientemente energéticas cuando implican átomos de cloro, y solamente *una* con átomos de bromo. En consecuencia, por la sola diferencia en E_{act}, los átomos de cloro son 375 000 veces más reactivos con el metano que los de bromo.

A medida que nos encontremos una y otra vez con diferencias en la reactividad, generalmente las atribuiremos a diferentes E_{act}; en muchos casos, podremos explicarlas por las diferencias de estructura molecular. *Debe entenderse que sólo se justifica proceder así cuando las reacciones que se comparan están tan íntimamente relacionadas que las diferencias en la frecuencia de colisión y en el factor de probabilidad son comparativamente insignificantes.*

2.20 Reactividades relativas de los halógenos con el metano

Con estos antecedentes, retornemos a la reacción entre el metano y los diferentes halógenos, y veamos si podemos explicar el orden de reactividad indicado antes: $F_2 > Cl_2 > Br_2 > I_2$, y en particular el hecho de que el yodo no reaccione.

La tabla de energías de disociación de enlaces (Tabla 1.2, Sec. 1.14) nos permite calcular para cada halógeno el ΔH de cada uno de los tres pasos de la halogenación. Puesto que E_{act} ha sido determinada sólo para algunas de estas reacciones, veamos qué conclusiones provisionales podemos alcanzar empleando solamente los ΔH.

			X = F	Cl	Br	I
(1)	$X_2 \longrightarrow 2X\cdot$	$\Delta H =$	+38	+58	+46	+36
(2)	$X\cdot + CH_4 \longrightarrow HX + CH_3\cdot$		−32	+1	+16	+33
(3)	$CH_3\cdot + X_2 \longrightarrow CH_3X + X\cdot$		−70	−26	−24	−20

Puesto que el paso (1) solamente implica la disociación de moléculas en átomos, podemos suponer confiadamente que en este caso ΔH es igual a E_{act} (Sec. 2.17 y Fig. 2.5). El cloro tiene la E_{act} más elevada, por lo que debería ser el más lento en disociarse; en cambio, el yodo tiene la menor E_{act}, debiendo ser, en consecuencia, el de disociación más rápida. Sin embargo, esto no concuerda con el orden de reactividad observado, por lo que la disociación del halógeno en átomos no puede ser la etapa que determine las reactividades conocidas, salvo quizá para el flúor.

El paso (3), el ataque de radicales metilo al halógeno, es exotérmico para los cuatro halógenos, siendo el ΔH casi igual para el cloro, el bromo y el yodo. La E_{act} *podría* ser muy baja para estas reacciones, y de hecho parece ser así: probablemente sólo una fracción de una kilocaloría. Incluso se ha observado que el yodo reacciona con facilidad con radicales metilo generados de otro modo, por ejemplo, por calentamiento de tetrametilplomo. De hecho, a veces se emplea yodo como «trampa» para radicales libres en estudios de mecanismos de reacción. Por consiguiente, tampoco la tercera etapa puede ser la causa de las reactividades relativas.

Esto nos deja con el paso (2), la separación de hidrógeno del metano por medio de un átomo de halógeno. Para éste, observamos un intervalo amplio de valores de ΔH que va desde la reacción muy exotérmica con flúor hasta la fuertemente endotérmica con el yodo. La reacción endotérmica del átomo de bromo debe tener una E_{act} de al menos 16 kcal; como hemos visto es de 18 kcal. La reacción ligeramente endotérmica del átomo de cloro podría tener una E_{act} muy baja, y es efectivamente de 4 kcal. Luego, a una temperatura dada, la fracción de colisiones suficientemente energéticas es mucho mayor para los átomos de cloro y metano que para los de bromo y metano; para ser específicos, a 275 °C, esta fracción es de alrededor de 1 en 40 para el cloro y solamente de 1 en 15 millones para el bromo.

En promedio, un átomo de bromo choca con muchas moléculas de metano antes de lograr la separación de hidrógeno, mientras que uno de cloro choca relativamente con pocas. Durante su búsqueda más prolongada de la molécula de metano apropiada, un átomo de bromo tiene mayor probabilidad de encontrar otra partícula escasa —un segundo átomo de bromo o un radical metilo— o de ser capturado por las paredes del recipiente; por consiguiente, las cadenas deberían ser mucho más cortas que en la cloración, lo que de hecho se ha determinado experimentalmente: mientras que para la cloración la cadena es de varios miles de pasos, para la bromación es de menos de 100. A pesar de que los átomos de bromo se generan más rápido que los de cloro por la menor E_{act} del paso (1), la bromación global es más lenta que la cloración, debido a la menor extensión de la cadena.

Para la reacción endotérmica de un átomo de yodo con el metano, la E_{act} no puede ser inferior a 33 kcal, probablemente es algo mayor. Aun para este mínimo de 33 kcal, un átomo de yodo debe chocar con un número enorme de moléculas de metano (10^{13}, ó 10 billones, a 275 °C), antes que se dé la probabilidad de reacción. Virtualmente ningún átomo de yodo dura tanto, sino que se recombina para formar moléculas de yodo, por lo que la reacción procede a velocidad imperceptible. Es fácil generar átomos de yodo; lo que impide la yodación es su incapacidad de separar hidrógeno del metano.

No podemos predecir la E_{act} para el ataque muy exotérmico del flúor al metano, pero en ningún caso puede ser mayor que para el ataque de los átomos de cloro; de hecho, parece ser menor (alrededor de 1 kcal), lo que permite cadenas aún más largas. Debido a la sorprendente debilidad del enlace flúor-flúor, los átomos correspondientes deben generarse más rápidamente que los del cloro, por lo que no sólo deben ser más extensas las cadenas, sino que también deben ser *más*. La reacción global de fluoración es muy exotérmica, con un ΔH de -102 kcal, siendo una de las causas de su difícil control, la dificultad de eliminar el calor generado.

En consecuencia, de las dos etapas propagadoras de la cadena, el paso (2) es más difícil

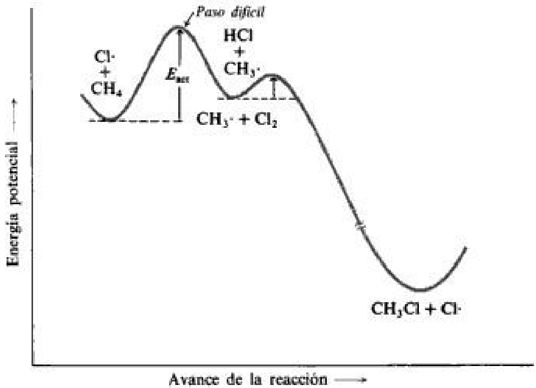


Fig. 2.9 Cambios de energía potencial durante el avance de la reacción: cloración del metano. El paso difícil es la formación del radical.

que el (3) (véase Fig. 2.9). Una vez formados, los radicales metilo reaccionan fácilmente con cualquiera de los halógenos; lo que limita la velocidad de la reacción global es la rapidez de la formación de radicales metilo. La fluoración es rápida porque los átomos de flúor extraen rápidamente hidrógeno del metano; su E_{act} es tan sólo de 1 kcal. La yodación no tiene lugar porque es virtualmente imposible para los átomos de yodo extraer hidrógeno del metano; su E_{act} es superior a 33 kcal.

Podemos apreciar que los valores de E_{act} para el paso (2) son paralelos a los de ΔH. Puesto que en cada caso se rompe el mismo enlace CH_3—H, las diferencias de ΔH reflejan diferencias en energías de disociación entre los diversos enlaces hidrógeno-halógeno. En definitiva, parece que la reactividad de un halógeno hacia el metano depende de la fuerza del enlace que dicho halógeno forma con el hidrógeno.

Hay un aspecto adicional que requiere aclaración: hemos dicho que una E_{act} de 33 kcal es demasiado grande para que la reacción entre el metano y átomos de yodo se produzca a velocidad apreciable; sin embargo, el paso inicial de cada una de estas halogenaciones requiere una E_{act} aún mayor. La diferencia es la siguiente: puesto que la halogenación es una reacción en cadena, la disociación de cada molécula de halógeno acaba generando muchas moléculas de halogenuro de metilo; en consecuencia, aunque la disociación sea muy lenta, la reacción global puede ser rápida. Sin embargo, el ataque de los átomos de yodo al metano es un paso propagador de cadena, y si es lento, toda la reacción debe ser lenta; en estas circunstancias, los pasos que la terminan (por ejemplo, la unión de dos átomos de yodo) pasan a ser tan importantes que, de hecho, *no hay* cadena.

2.21 Mecanismo alternativo para la halogenación

En la sección anterior nos ocupamos de las reactividades relativas de los diversos halógenos hacia el metano. En el siguiente capítulo modificaremos nuestro punto de vista y estudiaremos las reactividades relativas de varios alcanos —o de diferentes posiciones en un mismo

alcano— con un halógeno determinado. Todo esto ayuda a construir una parte importante de nuestro estudio de la química orgánica: la manera en que las variaciones estructurales modifican la reactividad. Hay, no obstante, un aspecto aún más fundamental que debe ser considerado: cómo, en primer lugar, una estructura particular conduce a un tipo particular de reacción. La cuestión no está en que un halógeno o un alcano reaccione más rápido o más lento que otro, sino en que cualquier halógeno y cualquier alcano reaccionen juntos *del modo que lo hacen*.

Para dar respuesta a esta cuestión, tomemos como ejemplo la cloración del metano y examinémosla cuidadosamente. Las etapas que propagan la cadena en nuestro mecanismo son (2a) y (3a).

(2a) $$Cl\cdot + CH_4 \longrightarrow HCl + CH_3\cdot$$

(3a) $$CH_3\cdot + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + Cl\cdot$$

Consideremos, en cambio, la secuencia (2b) y (3b), que representa un mecanismo alternativo.

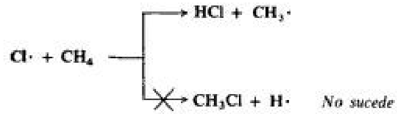
(2b) $$Cl\cdot + CH_4 \longrightarrow CH_3Cl + H\cdot$$

(3b) $$H\cdot + Cl_2 \longrightarrow HCl + Cl\cdot$$

Según puede apreciarse, este mecanismo es ciertamente digno de ser considerado; de hecho, hasta 1940 resultaba tan evidente como lo es aceptado actualmente. Sin embargo, la cloración *no* sigue este mecanismo alternativo, y en la sección 4.28 presentaremos pruebas directas en su contra.

Por tanto, nuestra pregunta pasa a ser la siguiente: ¿Por qué la cloración sigue los pasos (2a) y (3a), y no los (2b) y (3b)? La clave del problema está en el paso (2). En este punto se dividen las dos sendas de reacción: lo que sucede en (2) determina el curso entero de la reacción. *Si* ocurriese (2b), seguiría inevitablemente (3b); (3b) es una reacción conocida que sucede con facilidad en un sistema diferente. Pero (2b) *no* sucede.

Hemos estrechado así aún más nuestra averiguación. Preguntamos ahora: ¿por qué sucede (2a) en lugar de (2b)? En ambas reacciones, el átomo de cloro ataca a una molécula de metano. Puede unirse a un hidrógeno y expulsar un radical metilo, o unirse a un carbono y expulsar un átomo de hidrógeno. Por tanto, hay *competencia* entre ambas reacciones, y gana la más rápida. Si predomina el paso (2a), sólo puede significar que (2a) es *más rápida que* (2b).



¿Cómo se explica esto? Idealmente, nos interesaría conocer E_{act} para las reacciones en competencia, pero ciertamente es imposible medir E_{act} para (2b), puesto que esta reacción no se lleva a cabo. Por tanto, veamos lo que podemos hacer empleando valores de ΔH, como hicimos en la sección 2.20: podemos calcular éstos —para reacciones reales o imaginarias— utilizando las energías de disociación homolítica de enlaces de la tabla 1.2. Para (2a), ΔH es

de +1 kcal; en consecuencia, la E_{act} podría ser tan pequeña como este valor y, como ya sabemos, es realmente de 4 kcal.

(2a) $$Cl\cdot + \underset{(104)}{CH_3{-}H} \longrightarrow \underset{(103)}{H{-}Cl} + CH_3\cdot \quad \Delta H = +1\ \text{kcal} \quad E_{act} = 4\ \text{kcal}$$

Para (2b), ΔH es de +20 kcal; por tanto, E_{act} debe ser *por lo menos* de 20 kcal; y quizá sea mucho mayor.

(2b) $$Cl\cdot + \underset{(104)}{CH_3{-}H} \longrightarrow \underset{(84)}{CH_3{-}Cl} + H\cdot \quad \Delta H = +20\ \text{kcal} \quad E_{act} = \textit{por lo menos}\ 20\ \text{kcal}$$

La fracción de colisiones que proporcionan 4 kcal o más es muchísimo mayor que la que proporciona 20 kcal: a 275 °C, por ejemplo, *es 2.5 millones de veces mayor*. Sólo teniendo en cuenta esta estimación mínima de la diferencia en E_{act}, podemos observar que (2a) debe proceder con una rapidez tan superior a la de (2b), que, de hecho, (2a) es la única reacción que se realiza.

La cuestión *no* es que 20 kcal sea en sí una barrera demasiado alta para impedir la reacción; al fin y al cabo, el ataque del Br al metano tiene una E_{act} de 18 kcal, y ocurre. La cuestión aquí reside en que una reacción con E_{act} de 20 kcal no puede competir con éxito con otra cuya E_{act} sea tan sólo de 4 kcal. Cuando un átomo de cloro choca con una molécula de metano, esta colisión tiene una probabilidad abrumadoramente mayor de proporcionar energía suficiente a (2a) que a (2b); por eso tiene lugar (2a).

Finalmente, veamos qué característica estructural es la que hace más fácil (2a). Ambas reacciones implican la ruptura de un enlace carbono-hidrógeno. La diferencia está en cuál es el enlace que se formará: cloro-hidrógeno o cloro-carbono. La ruptura del enlace carbono-hidrógeno requiere 104 kcal/mol —una cantidad considerable de energía—. Una fracción pequeña de ésta está proporcionada por colisiones, pero la mayor parte proviene de la formación concertada de otro enlace: hidrógeno-cloro en el caso (2a), carbono-cloro, en el de (2b). El primero de éstos es fuerte (103 kcal), y su formación puede proporcionar casi toda la energía necesaria. El enlace cloro-metilo, en cambio, es más débil (sólo 84 kcal) y aunque toda esa energía estuviese disponible para ayudar a romper la unión carbono-hidrógeno, siempre habría que obtener 20 kcal más mediante colisiones. El transcurso de esta reacción queda determinado, por tanto, por el hecho de que el enlace cloro-hidrógeno es más fuerte que el cloro-metilo.

El examen de las energías de disociación de enlaces de la tabla 1.2 nos indica que lo recién descrito es parte de una tendencia: cada halógeno forma una unión más fuerte con hidrógeno que con carbono —no sólo con el carbono del metano, sino también con el de otros alcanos—. El resultado es que, cualquiera que sea el halógeno y el alcano, la halogenación sigue un mecanismo análogo a (2a) y (3a), y *no* a (2b) y (3b).

Nuevamente hemos tratado con velocidades relativas de reacciones, esta vez para determinar el aspecto más fundamental del comportamiento químico: *el tipo de reacción que se lleva a cabo*. Cuando se mezclan tipos diferentes de moléculas, habrá, en principio, más de una forma de reacción entre ellas. Habrá competencia entre caminos diferentes de reacción —muy a menudo, como veremos, la competencia será más cerrada que la recién utilizada como ejemplo—. Y, en todo respecto, lo que las moléculas realmente hacen, *es lo que resulta más simple para ellas*. A medida que encontremos tales casos de competencia, trataremos de dilucidar los factores que tienden a favorecer un camino u otro; incluso trataremos de ver qué podemos hacer para que la senda que preferimos sea la más fácil a seguir para la reacción.

2.22 Estructura del radical metilo. Hibridación sp^2

Hemos empleado buena parte de este capítulo en estudiar la formación y las reacciones del radical libre metilo, $CH_3\cdot$. ¿Cómo es esta molécula? ¿Cuál es su forma? ¿Cómo se distribuyen sus electrones y, en particular, dónde se encuentra el electrón impar?

Estas son preguntas importantes, porque las respuestas correspondientes son válidas no sólo para este radical sencillo, sino para cualquier radical libre que encontremos, cualquiera que sea su complejidad. Naturalmente, la *forma* depende de la química tridimensional —la estereoquímica— de los radicales libres. La *ubicación de su electrón impar* está íntimamente relacionada con la estabilización de radicales libres por grupos sustituyentes.

Tal como procedimos al «construir» el metano (Sec. 1.11), comencemos con la configuración electrónica del carbono,

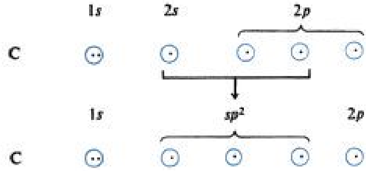


y, para disponer de más de dos electrones no apareados para enlaces, promovamos un electrón $2s$ al orbital $2p$ vacío:



Un electrón promovido: cuatro electrones no apareados

Aquí el carbono se encuentra unido a otros tres átomos, como lo está el boro en el trifluoruro de boro (Sec. 1.10). La hibridación del orbital $2s$ con dos de los orbitales p suministra los orbitales necesarios: tres sp^2 fuertemente direccionales que, como vimos antes, se encuentran en un plano que incluye el núcleo de carbono y dirigidos hacia los vértices de un triángulo equilátero.



Hibridación sp^2

Si ubicamos el carbono y los tres hidrógenos de un radical metilo de modo que el solapamiento de orbitales sea máximo, obtenemos la estructura de la figura 2.10*a*. Es plana, con el átomo de carbono en el centro de un triángulo y los tres hidrógenos en los vértices. Todos los ángulos de enlace son de 120°.

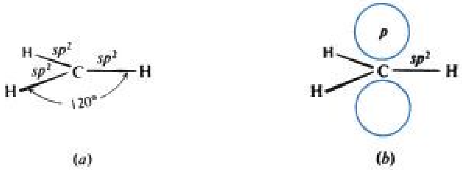


Fig. 2.10 Radical metilo. (*a*) Se indican solamente enlaces σ. (*b*) Electrón impar en orbital-*p* sobre y bajo el plano de los enlaces σ.

Ahora, ¿dónde se encuentra el electrón impar? Al formar los orbitales sp^2, el carbono sólo empleó dos de sus tres orbitales *p*. El restante consiste en dos lóbulos iguales, uno situado sobre el plano y el otro debajo de los tres orbitales sp^2 (Fig. 2.10*b*); éste es ocupado por el electrón impar.

Esta no es la única configuración electrónica concebible para el radical metilo: un tratamiento alternativo conduciría a una molécula piramidal como la del amoniaco, excepto que el cuarto orbital sp^3 contiene el electrón impar, en vez de un par de electrones (Sec. 1.12). Los cálculos de mecánica cuántica no ofrecen una decisión clara entre ambas configuraciones, pero los estudios espectroscópicos indican que el radical metilo realmente es plano, o casi plano. El carbono es trigonal, o bien se aproxima a serlo; el electrón impar ocupa un orbital *p* o, por lo menos, uno con mucho carácter *p*.

Compare la forma de tres moléculas, cuyo átomo central está unido a otros tres: (a) trifluoruro de boro, sin electrones no compartidos, trigonal; (b) amoniaco, con un *par* no compartido, tetraédrico, y (c) el radical metilo, con *un solo* electrón no apareado, trigonal, o intermedio entre trigonal y tetraédrico.

Hay pruebas estereoquímicas (por ejemplo, Sec. 4.28) de que la mayoría de los radicales libres son planos o bien, si son piramidales, sufren *inversión* rápida, tal como la molécula de amoniaco (Sec. 1.12).

2.23 Estado de transición

El concepto de E_{act} debe ser nuestra clave para la comprensión de la reactividad química, pero para hacerla *útil* necesitamos un concepto adicional: el *estado de transición*.

Probablemente una reacción química es un proceso continuo que implica una transición gradual de reactivos a productos. Sin embargo, ha resultado útil considerar la disposición de

los átomos en una etapa intermediaria de la reacción, como si se tratara de una molécula real. Esta estructura intermediaria se denomina **estado de transición**; su contenido de energía corresponde al máximo de la curva de energía (Fig. 2.11).

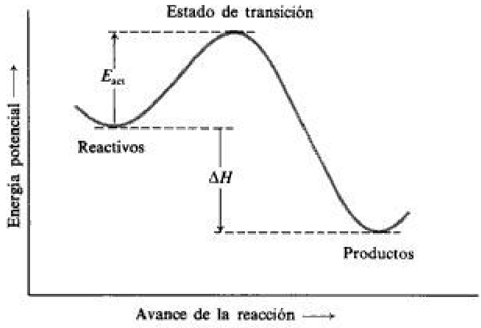


Fig. 2.11 Cambios de energía potencial durante el avance de la reacción: estado de transición en el máximo de la curva de energía.

La secuencia de la reacción es ahora:

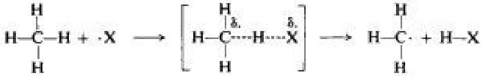
reactivos ⟶ estado de transición ⟶ productos

Tal como ΔH es la diferencia en contenido energético entre reactivos y productos, E_{act} *es la diferencia en contenido de energía entre reactivos y estado de transición.*

El concepto de estado de transición es útil por esta razón: podemos analizar su estructura como si se tratara de una molécula e intentar estimar su estabilidad. Todo factor que estabiliza el estado de transición en relación con los reactivos tiende a disminuir la energía de activación; es decir, todo factor que rebaja la cima de la colina energética más que el valle de los reactivos reduce la altura neta que debe vencerse durante la reacción. En este libro, la estabilidad del estado de transición será la base —explícita o implícita— de, prácticamente, todo estudio de la reactividad.

Pero el estado de transición es sólo una disposición pasajera de átomos que, por su naturaleza intrínseca —encontrándose en la cima de la colina energética—, no puede ser aislado y examinado. ¿Cómo podemos llegar a saber algo acerca de su estructura? Pues bien, tomemos como ejemplo el estado de transición para la separación de hidrógeno del metano por un átomo de halógeno y veamos a qué nos conduce reflexionar un poco.

Para comenzar, con seguridad podemos decir lo siguiente: el enlace carbono-hidrógeno se estira, pero no se rompe del todo, mientras que la unión hidrógeno-halógeno ha comenzado a formarse, aunque sin completarse. Esta condición puede representarse por



en donde las líneas de puntos indican enlaces parcialmente rotos o formados.

Ahora, ¿qué podemos decir acerca de la forma del grupo metilo en este estado de transición? En el reactivo, en el cual el grupo metilo está unido al hidrógeno, el carbono es tetraédrico (con hibridación sp^3); en el producto, en el que el metilo ha perdido el hidrógeno, el carbono es trigonal (hibridación sp^2). En el estado de transición, con el enlace carbono-hidrógeno parcialmente roto, la hibridación del carbono es intermedia entre sp^3 y sp^2; el metilo se ha aplanado parcialmente, aunque no del todo; los ángulos de enlace son mayores que 109.5°, pero menores que 120°.



Reactivo *Tetraédrico* — Estado de transición *Cambiando a trigonal* — Producto *Trigonal*

Por último, ¿dónde se encuentra el electrón impar? Se halla sobre el cloro en los reactivos, sobre el metilo en los productos y, compartido entre ambos, en el estado de transición. (La parte correspondiente a cada átomo se representa por δ·.) El grupo metilo soporta *parcialmente* el electrón impar que tendrá en el producto, con lo que ha adquirido, en la proporción correspondiente, algo de las características del radical libre que llegará a ser.

De este modo muy directo, hemos trazado una descripción del estado de transición, que expone la ruptura y la formación de enlaces, la disposición espacial de los átomos y la distribución de los electrones.

(Este estado de transición específico es intermediario entre reactivos y productos, no sólo en la secuencia del tiempo, sino también estructuralmente. No *todos* los estados de transición son de estructura intermediaria: como se demuestra más adelante (Sec. 5.14), reactivos y producto son tetraédricos en reactivos S_N2, mientras que su estado de transición contiene carbono pentavalente.)

En la sección 2.18 estudiamos las velocidades de reacción desde el punto de vista de la *teoría de las colisiones*. Un enfoque alternativo de utilidad más general es la *teoría del estado de transición* (o *termodinámica*) de la velocidad de reacción. Se considera que existe un equilibrio entre los reactivos y el estado de transición, el cual se trata en la misma forma que los equilibrios verdaderos de reacciones reversibles (Sec. 23.11). Se reemplazan la energía de activación (E_{act}) y el factor de probabilidad por *calor de activación* (*entalpía*, $\Delta H\ddagger$) y *entropía de activación* ($\Delta S\ddagger$), respectivamente, los que, combinados, dan la *energía libre de activación* ($\Delta G\ddagger$).

$$\Delta G\ddagger = \Delta H\ddagger - T\Delta S\ddagger$$

Cuanto menor (menos positivo) sea el $\Delta H\ddagger$ y cuanto mayor (más positivo) el $\Delta S\ddagger$, menor será $\Delta G\ddagger$ y más rápida la reacción.

La entropía corresponde, aproximadamente, al grado de desorden de un sistema: un equilibrio tiende a favorecer el estado en el cual se imponen menos restricciones a los átomos y a las moléculas. Luego, la entropía de activación es una medida del desorden relativo de reactivos y estado de transición; cuanto menos restricciones a la disposición de los átomos en el estado de transición —en relación con los reactivos—, más rápida será la reacción. Podemos apreciar que, en general, el factor de probabilidad y la entropía de activación miden prácticamente lo mismo: por una parte, un factor de probabilidad bajo significa que en una colisión se requiere una orientación muy especial de los átomos; por otra parte, una entropía de activación desfavorable (baja) significa que se imponen restricciones bastante severas en cuanto a las posiciones de los átomos en el estado de transición.

2.24 Reactividad y desarrollo del estado de transición

Para la separación de hidrógeno del metano por medio de un átomo de halógeno, acabamos de ver que el estado de transición difiere de los reactivos —diferencia que, desde luego, estamos investigando— en el sentido de que se parece a los productos. Esto es generalmente cierto para reacciones en las que se forman radicales libres (o iones carbonio o carbaniones).

Pero, *¿cuánto* se parece este estado de transición en particular a los productos? ¿Hasta dónde han llegado la ruptura y formación de enlaces? ¿En qué grado se ha hecho plano el grupo metilo y en qué proporción tiene el electrón no apareado?

Sorprendentemente, podemos incluso contestar a preguntas como éstas, al menos en forma relativa. *En un grupo de reacciones similares, el estado de transición se alcanza tanto más tarde, durante el proceso, cuanto más alta sea la E_{act}.* De las consideraciones teóricas que fundamentan este postulado, sólo mencionaremos ésta: la diferencia en distribución electrónica que llamamos diferencia en estructura corresponde a una diferencia energética; cuanto mayor sea la diferencia estructural, mayor será la energética. Si E_{act} es elevada, el estado de transición difiere considerablemente en energía de los reactivos y tal vez también en estructura electrónica; si E_{act} es baja, habrá poca diferencia entre la energía del estado de transición y la de los reactivos, como probablemente también en estructura electrónica (véase Fig. 2.12).

En la práctica, este postulado ha resultado muy útil para la interpretación de resultados experimentales; veremos que, entre otros, nos permite explicar la relación entre reactividad y selectividad (Sec. 3.28).

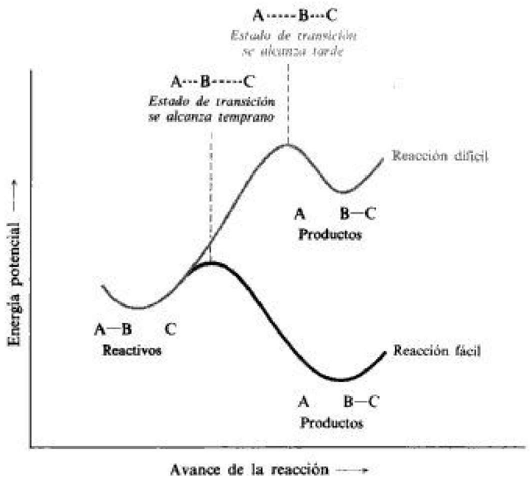


Fig. 2.12 Cambios de energía potencial durante el avance de la reacción: reactividad y desarrollo del estado de transición. Reacción difícil: el estado de transición se alcanza tarde, se parece a los productos. Reacción fácil: el estado de transición se alcanza temprano, se parece a los reactivos.

La separación de hidrógeno por el átomo de cloro, muy reactivo, tiene una baja E_{act}. Luego, de acuerdo con el postulado, se alcanza el estado de transición antes de que la reacción haya avanzado mucho y cuando el enlace carbono-hidrógeno se encuentra sólo ligeramente estirado; la distribución de átomos y electrones aún es muy similar a la de los reactivos, y el carbono es todavía prácticamente tetraédrico. El grupo metilo ha desarrollado poco carácter de radical libre.

En cambio, la separación de hidrógeno por el átomo de bromo, menos reactivo, tiene una E_{act} muy elevada. El estado de transición sólo se alcanza una vez avanzada la reacción hasta estar cerca de completarse y cuando el enlace carbono-hidrógeno está casi escindido. La geometría y la distribución electrónica han comenzado a aproximarse a la de los productos y el carbono bien puede ser casi trigonal. El grupo metilo ha desarrollado mucho carácter de radical libre.

Así, *en el ataque por un reactivo de gran reactividad, el estado de transición tiende a parecerse al reactivo; en el ataque por una sustancia de poca reactividad, el estado de transición tiende a ser semejante a los productos.*

2.25 Fórmula molecular: su importancia fundamental

En este capítulo nos hemos ocupado de la estructura del metano: el modo de juntarse los átomos para formar la molécula de metano. Antes, sin embargo, es necesario conocer de qué átomos se trata y cuántos de ellos conforman la molécula: es primordial saber que el metano es CH_4. Antes de poder asignar una fórmula estructural a un compuesto, debemos conocer su fórmula molecular.

Se ha invertido mucho de este capítulo en el estudio de la sustitución del cloro por el hidrógeno en el metano, pero antes fue necesario saber que había sustitución, que cada paso de la reacción genera un producto que contiene un hidrógeno menos y un átomo de cloro más que el reactivo; debíamos saber que el CH_4 es convertido, sucesivamente, en CH_3Cl, CH_2Cl_2, $CHCl_3$ y CCl_4. Antes de poder estudiar las reacciones de un compuesto orgánico, debemos conocer las fórmulas moleculares de los productos.

Revisemos un poco lo que sabemos acerca de cómo asignar una fórmula molecular a un compuesto. Debemos realizar:

(a) un *análisis elemental cualitativo*, para determinar qué tipos de átomos contiene la molécula;
(b) un *análisis elemental cuantitativo*, para determinar el número relativo de los distintos tipos de átomos presentes en la molécula, es decir, para establecer su *fórmula empírica*;
(c) una *determinación del peso molecular*, que indica (combinado con la fórmula empírica) el verdadero número de los distintos átomos, es decir, nos da la *fórmula molecular*.

La mayor parte de esto debería serle familiar al estudiante de cursos anteriores de química. Aplicaremos estos principios al análisis orgánico.

2.26 Análisis elemental cualitativo

En una sustancia, la presencia de carbono e hidrógeno se detecta por **combustión**: un calentamiento con óxido de cobre, que convierte al carbono en dióxido de carbono y

al hidrógeno en agua. (*Problema*: ¿Cómo podrían identificarse cada uno de estos productos?)

$$(C,H) + CuO \xrightarrow{\text{calor}} Cu + CO_2 + H_2O$$

Un halógeno, el nitrógeno y el azufre, enlazados covalentemente, deben convertirse en iones inorgánicos, que pueden ser detectados por métodos ya conocidos. Puede lograrse esta conversión por cualquiera de estos dos caminos: (a) por medio de la **fusión con sodio**, un tratamiento con sodio metálico fundido;

$$(C,H,X,N,S) + Na \xrightarrow{\text{calor}} Na^+X^- + Na^+CN^- + Na^+S^{2-}Na^+$$

o (b) por la **oxidación de Schöniger** con oxígeno gaseoso.

$$(C,H,X,N,S) + O_2 \xrightarrow{\text{NaOH}} Na^+X^- + Na^+NO_2^- + Na^+SO_3^{2-}Na^+$$

(Un método más simple para detectar un halógeno en *algunos* compuestos orgánicos se estudia más adelante en la Sec. 5.26.)

Con estos métodos podríamos demostrar, por ejemplo, que el metano contiene carbono e hidrógeno, o que el cloruro de metilo contiene carbono, hidrógeno y cloro.

Pruebas adicionales han demostrado la ausencia de cualquier otro elemento en estos compuestos, salvo posiblemente oxígeno, para el que no hay ensayo químico simple; su presencia o ausencia se demuestra por un análisis cuantitativo.

2.27 Análisis elemental cuantitativo: carbono, hidrógeno y halógeno

Conocidos los elementos que conforman un compuesto, debemos determinar las proporciones en que se encuentran. Para lograr esto, efectuamos prácticamente el mismo análisis que antes, pero ahora de forma cuantitativa. Por ejemplo, para encontrar las cantidades relativas de carbono e hidrógeno en el metano, oxidaríamos completamente una cantidad medida de metano y pesaríamos el dióxido de carbono y el agua formados.

En una combustión cuantitativa, se hace pasar una muestra pesada del compuesto orgánico por un *tren de combustión*: éste es un tubo, lleno de óxido de cobre y calentado de 600 °C a 800 °C, seguido de otro tubo que contiene un agente desecante (generalmente Dehidrita, perclorato de magnesio) y de otro cargado con una base fuerte (generalmente Ascarita, hidróxido de sodio sobre asbesto). El agua formada se absorbe en el desecante, y el dióxido de carbono, en la base; el aumento de peso en cada uno de estos tubos indica el peso del producto formado.

Podríamos haber determinado, por ejemplo, que una muestra de metano de 9.67 mg

de peso produjo 26.53 mg de CO_2 y 21.56 mg de H_2O. Ahora, solamente la fracción $C/CO_2 = 12.01/44.01$ del dióxido de carbono es carbono y sólo la fracción $2H/H_2O = 2.016/18.02$ de agua es hidrógeno. En consecuencia,

$$\text{peso C} = 26.53 \times 12.01/44.01 \qquad \text{peso H} = 21.56 \times 2.016/18.02$$
$$\text{peso C (en muestra)} = 7.24 \text{ mg} \qquad \text{peso H (en muestra)} = 2.41 \text{ mg}$$

y la composición porcentual es

$$\%\,C = (7.24/9.27) \times 100 \qquad \%\,H = (2.41/9.67) \times 100$$
$$\%\,C \text{ (en muestra)} = 74.9 \qquad \%\,H \text{ (en muestra)} = 24.9$$

Puesto que el total de carbono e hidrógeno es 100 %, dentro de los límites de error del análisis, no puede haber oxígeno (ni ningún otro elemento).

Como en el análisis cualitativo, en el cuantitativo el halógeno unido covalentemente debe convertirse en ion halogenuro. Se calienta el compuesto orgánico, (a) en una bomba con peróxido de sodio o (b) en un tubo sellado con ácido nítrico (*método de Carius*). El ion halogenuro así formado se convierte en halogenuro de plata, el cual se puede pesar.

(Adoptaremos otros métodos analíticos cuantitativos cuando los necesitemos: análisis de nitrógeno y azufre, Sec. 13.12; equivalente de neutralización, Sec. 23.21; índice de saponificación, Sec. 24.24.)

2.28 Fórmula empírica

Conociendo la composición porcentual de un compuesto, podemos calcular **la fórmula empírica**: *la fórmula más simple que indica los números relativos de los diferentes tipos de átomos en una molécula.* Por ejemplo, en 100 g (se toman por conveniencia) de metano, hay 74.9 g de carbono y 24.9 g de hidrógeno, de acuerdo con nuestro análisis cuantitativo. Dividiendo cada cantidad entre el peso atómico apropiado, se obtiene el número de moles de cada elemento.

$$\text{C:} \ \frac{74.9}{12.01} = 6.24 \text{ moles}$$

$$\text{H:} \ \frac{24.9}{1.008} = 24.7 \text{ moles}$$

Puesto que un mol de un elemento contiene el mismo número de átomos que un mol de cualquier otro elemento, sabemos ahora el número relativo de átomos de carbono e

hidrógeno en el metano: $C_{6.24}H_{24.7}$. La conversión a los números enteros más pequeños da su fórmula empírica CH_4 para el metano.

$$C: 6.24/6.24 = 1$$
$$H: 24.7/6.24 = 3.96, \text{ aproximadamente } 4$$

2.29 Peso molecular. Fórmula molecular

Sabemos ahora qué átomos conforman la molécula que estudiamos y en qué proporciones se encuentran, lo que se resume en la fórmula empírica.

Esto no es suficiente, sin embargo; basándonos solamente en su fórmula empírica, por ejemplo, el metano podría tener un carbono y cuatro hidrógenos, o dos carbonos y ocho hidrógenos, o *cualquier* múltiplo de CH_4. Aún nos resta encontrar la **fórmula molecular**: *que indica el número verdadero de cada clase de átomo en una molécula.*

Para encontrar la fórmula molecular, debemos determinar el peso molecular: hoy seguramente se haría por espectrometría de masas, la que da un valor exacto (Sec. 16.2). El *etano*, por ejemplo, tiene la fórmula empírica CH_3: se le encuentra un peso molecular de 30, lo que indica que C_2H_6 debe ser la única fórmula molecular correcta entre todas las posibles.

PROBLEMAS

1. Calcúlese la composición porcentual de X, Y y Z, con los resultados analíticos siguientes:

peso muestra	peso CO_2	peso H_2O	peso AgCl
X 4.37 mg	15.02 mg	2.48 mg	—
Y 5.95 mg	13.97 mg	2.39 mg	7.55 mg
Z 4.02 mg	9.14 mg	3.71 mg	—

2. ¿Cuál es la composición porcentual de:

(a) C_3H_7Cl (c) $C_4H_8O_2$ (e) CH_4ON_2
(b) C_2H_6O (d) $C_6H_8O_2N_2S$ (f) C_6H_8NCl

3. ¿Cuál es la fórmula empírica de un compuesto orgánico cuya composición porcentual es:

(a) 85.6 % C, 14.4 % H
(b) 92.2 % C, 7.8 % H
(c) 40.0 % C, 6.7 % H
(d) 29.8 % C, 6.3 % H, 44.0 % Cl
(e) 48.7 % C, 13.6 % H, 37.8 % N
(f) 25.2 % C, 2.8 % H, 49.6 % Cl

(*Observación*: recuérdese que el oxígeno raras veces se determina directamente.)

4. Un análisis cualitativo de la *papaverina*, uno de los alcaloides del opio, indicó carbono, hidrógeno y nitrógeno. Un análisis cuantitativo dio 70.8 % carbono, 6.2 % hidrógeno y 4.1 % nitrógeno. Calcúlese la fórmula empírica de la papaverina.

5. El *anaranjado de metilo*, un indicador ácido-base, es la sal sódica de un ácido que contiene carbono, hidrógeno, nitrógeno, azufre y oxígeno. El análisis cuantitativo dio 51.4 % carbono, 4.3 % hidrógeno, 12.8 % nitrógeno, 9.8 % azufre y 7.0 % sodio. ¿Cuál es la fórmula empírica del anaranjado de metilo?

6. La combustión de 6.51 mg de un compuesto dio 20.47 mg de dióxido de carbono y 8.36 mg de agua. Se le encontró un peso molecular de 84. Calcúlense: (a) la composición porcentual; (b) la fórmula empírica, y (c) la fórmula molecular del compuesto.

7. Un líquido de peso molecular 60 contiene 40.0 % carbono y 6.7 % hidrógeno. ¿Cuál es la fórmula molecular del compuesto?

8. Un gas de la misma fórmula empírica del compuesto del problema 7 tiene un peso molecular de 30. ¿Cuál es su fórmula molecular?

9. El *índigo*, un colorante importante, dio un análisis de 73.3 % carbono, 3.8 % hidrógeno y 10.7 % nitrógeno. Una determinación de su peso molecular dio 262. ¿Cuál es la fórmula molecular del índigo?

10. La hormona *insulina* contiene 3.4 % azufre. (a) ¿Cuál es el peso molecular mínimo de la insulina? (b) El peso molecular verdadero es 5734; ¿cuántos átomos de azufre se hallan probablemente en cada molécula?

11. Calcúlese ΔH para:

(a)-(d) $H_2 + X_2 \longrightarrow 2HX$, donde X = F, Cl, Br, I
(e) $C_2H_6 + Br_2 \longrightarrow C_2H_5Br + HBr$
(f) $C_6H_5CH_3 + Br_2 \longrightarrow C_6H_5CH_2Br + HBr$
(g) $H_2C{=}CHCH_3 + Br_2 \longrightarrow H_2C{=}CHCH_2Br + HBr$
(h) Las reacciones (e), (f) y (g) proceden por el mismo mecanismo de radicales libres que la halogenación del metano. Calcúlese ΔH para cada etapa de estas tres reacciones.

12. (a) Los radicales libres metilo reaccionan con el metano como sigue:

$$(1)\quad CH_3\cdot + CH_4 \longrightarrow CH_4{-}CH_3\cdot$$

Basándose en las fuerzas de los enlaces comprendidos, demuéstrese por qué se realiza la reacción anterior y no la siguiente:

$$(2)\quad CH_3\cdot + CH_4 \longrightarrow CH_3{-}CH_3 + H\cdot$$

(b) La reacción (1) tiene una E_{act} de 13 kcal. En la sección 2.12 se indicó como probable (pero improductiva) debido a la probabilidad de colisiones. ¿Cuál es la probabilidad de la reacción (1) en una mezcla 50:50 de CH_4 y Cl_2, por ejemplo? (*Indicación*: Véanse Secs. 2.20 y 2.18.)

13. La bromación del metano se ve retardada por adición de cantidades relativamente importantes de HBr. (a) Sugiérase una posible explicación para este hecho. (*Indicación*: Véase Sec. 2.17.) (b) Júzguese el hecho de que, en la cloración, el HCl no tiene este efecto. (c) Toda reacción tiende a hacerse más lenta a medida que los reactivos se van consumiendo y sus concentraciones van disminuyendo. ¿Cómo se explica el hecho de que la bromación se hace desusadamente lenta, mucho más que, por ejemplo, la cloración del metano?

14. En la oscuridad y a temperatura ambiente, una mezcla de H_2 y Cl_2 no reacciona. A temperaturas elevadas o por la influencia de luz (de longitudes de onda que son absorbidas por el cloro), se produce una reacción violenta con formación de HCl. Esta reacción fotoquímica puede generar hasta un millón de moléculas de HCl por fotón absorbido. La presencia de una pequeña cantidad de oxígeno retarda marcadamente la reacción. (a) Descríbase un posible mecanismo que dé cuenta de estos hechos. (b) Explíquese por qué una mezcla de H_2 e I_2 no se comporta en igual forma. (En realidad, se forma yoduro de hidrógeno, pero por medio de un mecanismo enteramente distinto.)

15. Se hizo pasar una corriente de vapor de tetrametilplomo, $(CH_3)_4Pb$, por un tubo de cuarzo calentado en un punto determinado, en el cual se depositó un espejo de plomo; el gas que escapaba del tubo resultó ser principalmente etano. A continuación, se calentó el tubo en otro punto más alto del espejo, mientras se hacía pasar más tetrametilplomo: apareció un espejo del plomo en la nueva zona de calentamiento, mientras desaparecía el antiguo; el gas que escapaba ahora, resultó ser esencialmente tetrametilplomo. Experimentos como éste, realizados por Fritz Paneth (Universidad de Berlín), fueron considerados como la primera demostración de la existencia de radicales libres de vida corta, como el metilo. (a) Indíquese cómo pueden explicarse estos resultados experimentales en función de radicales libres intermediarios. (b) Cuanto más arriba se calentaba el tubo, más lentamente desaparecía el espejo antiguo. Explíquese esto.

16. Cuando se agrega una pequeña cantidad (0.02 %) de tetraetilplomo, $(C_2H_5)_4Pb$, a una mezcla de metano y cloro, la cloración se realiza a sólo 140 °C, en vez de al mínimo usual de 250 °C. De acuerdo con el problema 15, demuéstrese que este hecho reafirma el mecanismo de la sección 2.12.

3

Alcanos

Sustitución por radicales libres

3.1 Clasificación por estructura: la familia

Hemos dicho que la base de la química orgánica es la teoría estructural. Separamos todos los compuestos orgánicos en familias a partir de sus estructuras. Una vez hecho esto, descubrimos que, al mismo tiempo, hemos clasificado las sustancias de acuerdo con sus propiedades físicas y químicas, de modo que una serie específica de propiedades es característica de un tipo estructural en particular.

Dentro de una familia hay variaciones en propiedades: todos sus miembros pueden reaccionar con un reactivo específico, por ejemplo, pero unos pueden hacerlo con mayor facilidad que otros. Puede haber diferencias en un mismo compuesto, pudiendo ser una parte de su molécula más reactiva que otra. Estas variaciones de propiedades corresponden a variaciones en las estructuras.

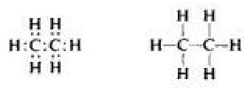
A medida que estudiemos las diversas familias de compuestos orgánicos, fijaremos primero nuestra atención en su estructura y en las propiedades que las caracterizan; a continuación, veremos cómo varían dentro de la serie: no memorizaremos estos hechos simplemente, sino que trataremos de comprender, hasta donde sea posible, las propiedades en función de la estructura y las variaciones de las propiedades en función de las variantes de estructura.

Después de haber estudiado con detalle el metano, analizaremos ahora los miembros

más complejos de la serie de los alcanos. Estos hidrocarburos se han asignado a la misma familia del metano por sus estructuras y, en general, sus propiedades siguen la misma pauta establecida por el metano. Sin embargo, surgirán algunas características nuevas, las cuales se deben simplemente a su mayor tamaño y complejidad.

3.2 Estructura del etano

El que sigue en tamaño al metano es el **etano**, C_2H_6. Si conectamos los átomos de esta molécula por enlaces covalentes, siguiendo la regla de un enlace (un par de electrones) por cada hidrógeno y cuatro por cada carbono (cuatro pares de electrones), llegamos a la estructura



Etano

Cada carbono está unido a tres hidrógenos y al otro carbono.

Puesto que cada átomo de carbono está unido a otros cuatro átomos, sus orbitales enlazantes (orbitales sp^3) se dirigen hacia los vértices de un tetraedro. Como en el caso del metano, los enlaces carbono-hidrógeno resultan del solapamiento de estos orbitales sp^3 con los s de los hidrógenos. La unión carbono-carbono surge del solapamiento de dos orbitales sp^3.

Los enlaces carbono-hidrógeno tienen la misma distribución electrónica general, que es cilíndricamente simétrica en torno a la línea de unión de los núcleos atómicos (véase Figura 3.1); debido a la similitud de sus formas, estos enlaces reciben el mismo nombre: *enlaces σ* (*enlaces sigma*).

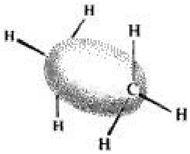


Fig. 3.1 Molécula de etano. Enlace simple carbono-carbono: enlace σ.

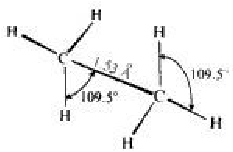


Fig. 3.2 Molécula de etano: forma y dimensiones.

Así, los ángulos de enlace y las longitudes del enlace carbono-hidrógeno del etano debieran ser muy similares a los del metano, es decir, alrededor de 109.5° y 1.10 Å, respectivamente, estructura que ha sido confirmada en todos sus aspectos por difracción electrónica y estudios espectroscópicos, obteniéndose para la molécula las medidas siguientes (Fig. 3.2): ángulo de enlace, 109.5°; longitud C—H, 1.10 Å; longitud C—C, 1.53 Å. Estudios

similares han demostrado que estos valores son, con variaciones sólo muy ligeras, característicos de los enlaces carbono-hidrógeno y carbono-carbono, y de los ángulos de enlace de los alcanos.

3.3 Libre rotación en torno al enlace simple carbono-carbono. Conformaciones. Tensión torsional

Este conjunto particular de ángulos y longitudes de enlace no nos limita a un solo arreglo atómico para la molécula del etano, puesto que no se especifica la relación entre los hidrógenos de un átomo de carbono y los del otro. Al examinar los modelos para el etano (Fig. 3.3), observamos que podríamos tener un ordenamiento como en I, en el que los hidrógenos se hallan exactamente opuestos, a un ordenamiento como en II, con los hidrógenos perfectamente escalonados, o una infinidad de ordenamientos intermediarios. ¿Cuál de éstos es la verdadera estructura del etano? La respuesta es: *todos ellos.*

I
Conformación eclipsada

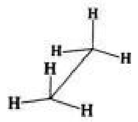
II
Conformación escalonada

Fig. 3.3 Modelos para la molécula de etano en las conformaciones eclipsada y escalonada.

Hemos visto que el enlace σ que une los átomos de carbono es cilíndricamente simétrico en torno a la línea de unión de ambos núcleos de carbono; los solapamientos y, consecuentemente, la energía de enlace deberían ser iguales para todas estas ordenaciones posibles. Si las diversas disposiciones no difieren en energía, entonces la molécula no queda restringida a ninguna de ellas, sino que puede cambiar libremente de una a otra. Debido a que tal cambio implica rotación en torno al enlace carbono-carbono, describimos esta libertad de cambio como *que hay libre rotación en torno al enlace simple carbono-carbono.*

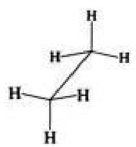
Los ordenamientos atómicos diferentes que pueden intercambiarse por rotación en torno a enlaces simples se denominan **conformaciones**. La I es la *conformación eclipsada,* y la II, la *conformación escalonada.* (La infinidad de conformaciones intermediarias se llaman *sesgadas.*)

Para representar las diferentes conformaciones, con frecuencia utilizaremos dos tipos de fórmulas tridimensionales: *fórmulas de caballete* (Fig. 3.4);



representa

Conformación eclipsada

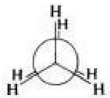


representa

Conformación escalonada

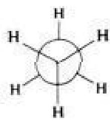
Fig. 3.4 Fórmulas de caballete para el etano en las conformaciones eclipsada y escalonada.

y las denominadas *proyecciones de Newman*, por M. S. Newman (Universidad del Estado de Ohio), quien propuso por primera vez su uso.



representa

Conformaci



representa

Conformación escalonada

Fig. 3.5 Proyecciones de Newman para el etano, en las conformaciones eclipsada y escalonada.

El cuadro aún no es completo; ciertas propiedades físicas indican que la rotación *no es enteramente libre*: hay una barrera energética de unas 3 kcal/mol. La energía potencial de la molécula es mínima para la conformación escalonada, aumenta con la rotación, y alcanza un máximo para la conformación eclipsada (Fig. 3.6). La mayoría de las moléculas de etano existen, naturalmente, en la conformación más estable, la escalonada; o bien, formulándolo de otro modo, toda molécula pasa la mayor parte del tiempo en la conformación más estable.

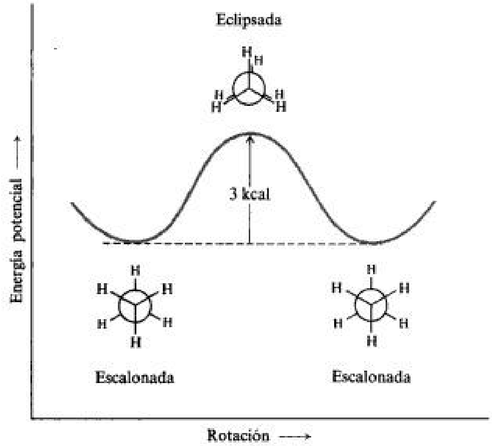


Fig. 3.6 Cambios de energía potencial durante la rotación en torno a un enlace simple carbono-carbono del etano.

¿Qué libertad tienen las moléculas de etano para rotar de una disposición escalonada a otra? La barrera de 3 kcal no es muy alta: aun a temperatura ambiente la fracción de colisiones con energía suficiente es bastante grande, de modo que la interconversión de ordenamientos escalonados es rápida. Con fines prácticos, podemos seguir considerando que el enlace simple carbono-carbono permite la rotación libre.

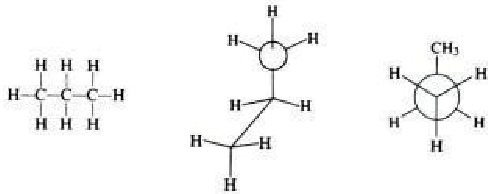
La naturaleza de la barrera rotacional se desconoce o —lo que no exactamente lo mismo— no permite una explicación simple: es demasiado alta para que obedezca únicamente a las fuerzas de Van der Waals (Sec. 1.19); a pesar de que los hidrógenos de carbonos opuestos son forzados a juntarse más en la conformación eclipsada que en la escalonada, no son suficientemente voluminosos como para que se produzca aglomeración apreciable (véase Fig. 3.3). Se considera que la barrera surge en alguna forma de la interacción entre las nubes electrónicas de los enlaces carbono-hidrógeno. Cálculos de mecánica cuántica demuestran que la barrera debe existir, de modo que quizá la «falta de comprensión» sólo sea una dificultad para parafrasear las matemáticas en términos físicos. Al igual que los orbitales de enlace del metano, los dos juegos de orbitales del etano tienden a apartarse lo más que puedan, a *escalonarse*.

La energía requerida para rotar la molécula de etano en torno al enlace carbono-carbono se llama *energía torsional*. Decimos que la inestabilidad relativa de la conformación eclipsada —o de cualquiera de las sesgadas intermediarias— se debe a la *tensión torsional*.

A medida que se reemplazan los hidrógenos del etano por otros átomos o grupos de ellos, aparecen otros factores que afectan a la estabilidad relativa de las conformaciones: fuerzas de Van der Waals, interacciones dipolo-dipolo, puentes de hidrógeno. No obstante, permanece la tendencia de los orbitales de enlaces sobre carbonos adyacentes de localizarse escalonadamente, de modo que toda rotación que se aleje de esa conformación va acompañada de tensión torsional.

3.4 Propano y butanos

El miembro siguiente de la serie de los alcanos es el **propano**, C_3H_8. Siguiendo una vez más la regla de un enlace por hidrógeno y cuatro por carbono, llegamos a la estructura I.



I
Propano

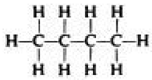
Aquí, la rotación puede producirse en torno a dos enlaces carbono-carbono, y de nuevo es esencialmente libre. A pesar de que el grupo metilo es considerablemente más grande que un hidrógeno, la barrera rotacional es sólo ligeramente mayor (3.3 kcal/mol) que para el etano. Sin duda, la aglomeración en la conformación eclipsada aún no es significativa, por lo que la barrera rotacional se debe esencialmente al mismo factor que la barrera del etano: *tensión torsional* (véase Fig. 3.7).

(*a*) (*b*)

Fig. 3.7 Modelos para la molécula de propano en (*a*) una conformación eclipsada y (*b*) una conformación escalonada. Existe poca aglomeración en cualquiera de ellas.

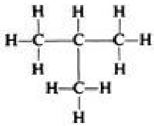
Cuando consideramos el **butano**, C_4H_{10}, nos encontramos con dos estructuras posibles, II y III. La estructura II tiene una cadena de cuatro carbonos, y la III, una de tres, con una ramificación de un carbono. No cabe duda de que éstas representan dos estructuras

diferentes, puesto que ningún movimiento, torsión o rotación en torno a enlaces carbono-carbono permite hacerlas coincidir; podemos observar que en la estructura de *cadena recta* (II), cada carbono tiene por lo menos dos hidrógenos, mientras que en la de *cadena ramificada* (III) uno de los carbonos tiene solamente un hidrógeno, o podemos apreciar que en la III un carbono está unido a otros tres, mientras que en la II ningún carbono se enlaza con más de dos.



II

n-Butano



III

Isobutano

De acuerdo con esta predicción, nos encontramos con que se conocen dos compuestos de la misma fórmula C_4H_{10}. Es indudable que se trata de dos sustancias diferentes, puesto que presentan diferencias apreciables en sus propiedades físicas y químicas (véase Tabla 3.1); por ejemplo, uno hierve a 0 °C, y el otro, a −12 °C; por definición, son *isómeros* (Sec. 1.23).

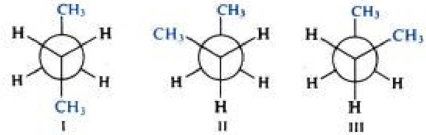
Tabla 3.1 CONSTANTES FÍSICAS DE LOS BUTANOS ISÓMEROS

	n-Butano	Isobutano
P.e.	0 °C	−12 °C
P.f.	−138 °C	−159 °C
Densidad relativa a −20 °C	0.622	0.604
Solubilidad en 100 ml alcohol	1813 ml	1320 ml

Se conocen dos compuestos de fórmula C_4H_{10} y hemos dibujado dos estructuras para representarlos. La pregunta siguiente es: ¿Qué estructura representa a uno y otro? Para responder, nos valemos de la prueba del **número de isómeros**. Al igual que el metano, los butanos pueden clorarse, reacción que puede llevarse hasta la introducción de dos átomos de cloro por molécula. Del butano de p.e. 0 °C se obtienen *seis* productos isómeros de fórmula $C_4H_8Cl_2$, mientras que del de p.e. −12 °C, solamente *tres*. Podemos dibujar justamente seis diclorobutanos con cadena recta y solamente tres con cadena ramificada, por lo que el butano de p.e. 0 °C debe ser de cadena recta, y el de p.e. −12 °C, ramificado. Para distinguir ambos isómeros, la estructura recta se denomina ***n*-butano** (leído «butano normal»), y la ramificada, **isobutano**.

3.5 Conformaciones del *n*-butano. Repulsión de Van der Waals

Observemos más detenidamente la molécula del *n*-butano y sus conformaciones. Fijando nuestra atención en el enlace C—C central, vemos una molécula similar al etano, pero con un grupo metilo reemplazando dos hidrógenos en cada carbono. Al igual que para el etano, las conformaciones escalonadas tienen energías torsionales menores, y son más estables que las eclipsadas. Sin embargo, debido a la presencia de los grupos metilo, se encuentran aquí dos aspectos nuevos: en primer lugar, hay varias conformaciones escalonadas *diferentes* y, además, las estabilidades conformacionales se ven afectadas por un factor adicional al de la tensión torsional.



I Conformación *anti* — II, III Conformaciones *oblicuas*

n-butano

Existe la conformación *anti*, I, donde los grupos metilo se encuentran apartados al máximo (ángulo diedro 180°), y hay dos conformaciones *oblicuas*, II y III, donde los metilos están separados sólo 60°. (Las conformaciones II y III son imágenes especulares entre sí y tienen la misma estabilidad; a pesar de esto, *son* diferentes. Construya modelos y convénzase de que es así.)

Se ha determinado que la conformación *anti* es más estable (en 0.8 kcal/mol) que la

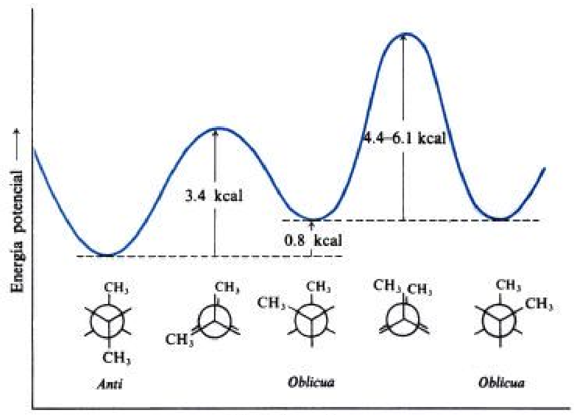


Fig. 3.8 Cambios de energía potencial durante rotación en torno al enlace C(2)—C(3) del *n*-butano.

oblicua (Fig. 3.8). Ambas están libres de tensión torsional, pero en la *oblicua* los metilos se aglomeran; es decir, se encuentran a una distancia menor entre sí que la suma de sus radios de Van der Waals; en estas circunstancias, las fuerzas de Van der Waals son *repulsivas* (Sec. 1.19), por lo que elevan la energía de la conformación. Se habla de *repulsión de Van der Waals* (o *repulsión estérica*) entre los grupos metilo, y de que la molécula es menos estable, debido a la *tensión de Van der Waals* (o *tensión estérica*). La aglomeración se observa claramente utilizando modelos a escala (Fig. 3.9).

(*a*) (*b*)

Fig. 3.9 Modelos para *n*-butano en (*a*) una conformación *anti* y (*b*) una conformación oblicua. Adviértase la aglomeración entre los grupos metilo en (*b*).

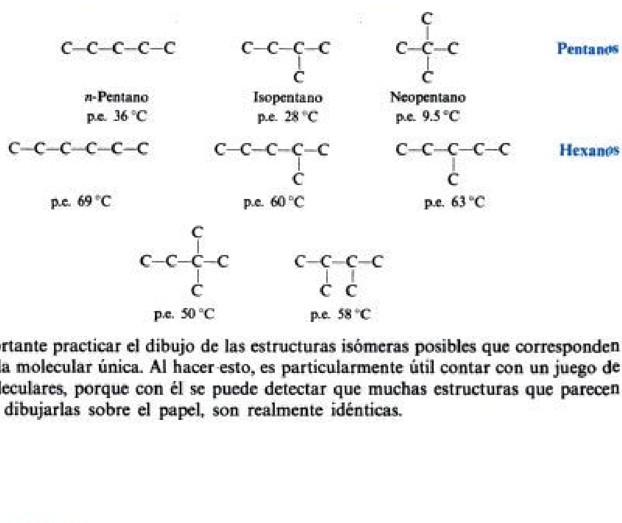
La tensión de Van der Waals puede afectar no sólo las estabilidades relativas de las diversas conformaciones escalonadas, sino también las alturas de las barreras entre ellas. El máximo energético que se alcanza cuando ambos metilos se cruzan es la barrera más alta —aún mayor que cuando se cruzan un metilo y un hidrógeno— y ha sido estimada en 4.4-6.1 kcal/mol; aun así, es suficientemente baja como para que la energía de las colisiones moleculares provoque rotación rápida —al menos a temperaturas ordinarias—, de modo que, en un instante, existe una molécula determinada en una conformación *oblicua*, y en el próximo, en la *anti*.

Volveremos más adelante sobre las relaciones entre conformaciones del *n*-butano como éstas (Sec. 4.20).

3.6 Alcanos superiores. La serie homóloga

Si examinamos las fórmulas moleculares de los alcanos considerados hasta ahora, observamos que el butano contiene un carbono y dos hidrógenos más que el propano, que, a su vez, tiene un carbono y dos hidrógenos más que el etano, y así sucesivamente. *Una serie de compuestos cuyos miembros difieren del siguiente en un valor constante se denomina* **serie homóloga**, *y sus miembros son* **homólogos**. La familia de los alcanos forma tal serie homóloga, siendo la diferencia constante entre miembros sucesivos igual a CH_2. También apreciamos que en cada uno de estos alcanos, el número de hidrógenos es más de dos veces el doble del número de átomos de carbono, por lo que podemos escribir una *fórmula general* para sus miembros, que es C_nH_{2n+2}. Como veremos más adelante, otras series homólogas tienen sus propias fórmulas generales características.

De acuerdo con esta fórmula general, el próximo alcano, el *pentano*, corresponde a C_5H_{12}, seguido del *hexano*, C_6H_{14}, el *heptano*, C_7H_{16}, y así sucesivamente. Es de esperar que, a medida que crezca el número de átomos, también aumente el número de ordenamientos posibles, lo que efectivamente resulta ser el caso; el número de isómeros de homólogos sucesivos aumenta de modo sorprendente: hay 3 pentanos isómeros, 5 hexanos, 9 heptanos y 75 decanos (C_{10}); para el eicosano de 20 carbonos hay 366 319 estructuras isómeras posibles. Los esqueletos carbonados de los pentanos y hexanos isómeros se indican a continuación:



Es importante practicar el dibujo de las estructuras isómeras posibles que corresponden a una fórmula molecular única. Al hacer esto, es particularmente útil contar con un juego de modelos moleculares, porque con él se puede detectar que muchas estructuras que parecen diferentes al dibujarlas sobre el papel, son realmente idénticas.

3.7 Nomenclatura

Vimos que se emplean los nombres *metano, etano, propano, butano* y *pentano* para alcanos con uno, dos, tres, cuatro y cinco átomos de carbono, respectivamente. La tabla 3.2 indica los nombres de muchos alcanos superiores. Excepto para los cuatro primeros miembros de la

Tabla 3.2 NOMBRES DE LOS ALCANOS

CH_4	metano	C_9H_{20}	nonano
C_2H_6	etano	$C_{10}H_{22}$	decano
C_3H_8	propano	$C_{11}H_{24}$	undecano
C_4H_{10}	butano	$C_{12}H_{26}$	dodecano
C_5H_{12}	pentano	$C_{14}H_{30}$	tetradecano
C_6H_{14}	hexano	$C_{16}H_{34}$	hexadecano
C_7H_{16}	heptano	$C_{18}H_{38}$	octadecano
C_8H_{18}	octano	$C_{20}H_{42}$	eicosano

familia, el nombre simplemente se deriva del prefijo griego (o latino) para el número particular de carbonos en el alcano, de modo que resulta **pent**ano para cinco, **hex**ano para seis, **hept**ano para siete, **oct**ano para ocho, etc.

Deben memorizarse los nombres de por lo menos los diez primeros alcanos. Logrado esto, se habrán aprendido simultáneamente también, en esencia, los nombres de los diez primeros alquenos, alquinos, alcoholes, etc., puesto que los nombres de muchas familias de sustancias están íntimamente relacionados; por ejemplo, compárense los nombres *propano, propeno* y *propino*, para el alcano, alqueno y alquino de tres carbonos.

Sin embargo, prácticamente todo alcano puede tener cierto número de estructuras isómeras, debiendo haber un nombre inequívoco para cada una de ellas. Los butanos y pentanos se distinguen por el empleo de prefijos: **n**-butano e **iso**butano; **n**-pentano, **iso**pentano y **neo**pentano. Pero hay 5 hexanos, 9 heptanos y 75 decanos; sería difícil encontrar y, aún más, recordar un prefijo para cada uno de estos isómeros; es evidente que se necesita algún método sistemático para nombrarlos.

Durante el desarrollo de la química orgánica, se han inventado diferentes métodos para nombrar los miembros de prácticamente todos los tipos de compuestos orgánicos; cada método se ideó una vez que el sistema empleado antes resultaba inadecuado para el creciente número de sustancias orgánicas cada vez más complejas. Es, quizá, lamentable para nosotros que hayan sobrevivido varios sistemas y que aún sean de uso corriente. Aun cuando nos contentemos con emplear un solo sistema, es necesario entender los nombres usados por otros químicos, por lo que debemos aprender más de un sistema de nomenclatura; pero antes de emprender la tarea, debemos conocer previamente los nombres de ciertos grupos orgánicos.

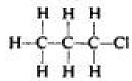
3.8 Grupos alquilo

Durante el estudio de la química inorgánica, se vio la utilidad de tener nombres para ciertos grupos de átomos que sólo constituyen parte de una molécula y que sin embargo aparecen muchas veces como una unidad: por ejemplo, NH_4^+, *amonio*; NO_3^-, *nitrato*; SO_3^{2-}, *sulfito*; etcétera.

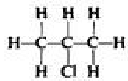
De modo similar, se dan nombres a ciertos grupos que aparecen constantemente como unidades estructurales de moléculas orgánicas. Vimos que el clorometano, CH_3Cl, también se conoce como *cloruro de metilo*. El grupo CH_3 se llama **metilo** donde aparezca, por lo que CH_3Br es bromuro de *metilo*; CH_3I, yoduro de *metilo*; CH_3OH, alcohol *metílico*. De forma similar, el grupo C_2H_5 se llama **etilo**; C_3H_7, **propilo**; C_4H_9, **butilo**; etc.

Estos grupos se nombran cambiando simplemente la terminación *ano* del alcano correspondiente por *ilo*. Colectivamente, se les conoce como **grupos alquilo**. La fórmula general para un grupo alquilo es C_nH_{2n+1}, ya que contiene un hidrógeno menos que el alcano correspondiente, C_nH_{2n+2}.

Otra vez encontramos el problema de isomería entre los grupos alquilo. Sólo existe un cloruro de metilo o de etilo y, correspondientemente, un solo grupo metilo o etilo. Sin embargo, podemos apreciar que hay dos cloruros de propilo, I y II, por lo que deben existir dos grupos propilo. Ambos contienen la cadena propano, pero difieren en el punto de unión



I
Cloruro de *n*-propilo



II
Cloruro de isopropilo

con el cloro; se denominan ***n*-propilo** e **isopropilo**. Podemos distinguir los dos cloruros por los nombres *cloruro de n-propilo* y *de isopropilo*, respectivamente; de la misma forma se hace con los dos bromuros, yoduros, alcoholes, etc., correspondientes.

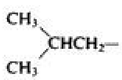
$CH_3CH_2CH_2$—
n-Propilo

$CH_3\underset{|}{C}HCH_3$
Isopropilo

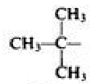
Hay cuatro grupos butilo, dos que derivan del *n*-butano de cadena recta, y dos del isobutano ramificado: se les designa ***n*-** (*normal*), ***sec*-** (*secundario*), ***iso*-** y ***t*-** (*terciario*), como se ilustra a continuación. Nuevamente, la diferencia se encuentra en el punto de unión del grupo alquilo con el resto de la molécula.

$CH_3CH_2CH_2CH_2$—
n-Butilo

$CH_3CH_2\underset{|}{C}HCH_3$
sec-Butilo



Isobutilo



t-Butilo

Más allá del butilo, el número de grupos isómeros derivados de cada alcano se hace tan grande que resulta impráctico designarlos todos con prefijos. Aunque limitado, este sistema es tan útil para los grupos pequeños recién descritos, que se emplea con frecuencia; el estudiante debe, por tanto, memorizar estos nombres y aprender a reconocer los grupos a primera vista, cualquiera que sea la forma en que aparezcan representados.

Por muy grande que sea un grupo, una de sus muchas disposiciones posibles puede ser designada siempre por este sistema. El prefijo *n*- siempre se emplea para indicar un grupo alquilo cuyos carbonos forman una sola cadena continua y cuyo punto de enlace es el carbono del extremo; por ejemplo:

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$
Cloruro de *n*-pentilo

$CH_3(CH_2)_4CH_2Cl$
Cloruro de *n*-hexilo

El prefijo *iso* se usa para designar cualquier grupo alquilo (de seis carbonos o menos) que tiene una sola ramificación monocarbonada en el penúltimo carbono de la cadena y con el punto de unión en el extremo opuesto de ella. Por ejemplo:



Cloruro de isopentilo



Cloruro de isohexilo

Si la ramificación aparece en otra posición cualquiera, o si el punto de unión está en otra posición, este prefijo no es aplicable.

Ahora que hemos aprendido los nombres de algunos grupos alquilo, volvamos al problema original: la designación de los alcanos.

3.9 Nombres comunes de los alcanos

Hemos visto que los prefijos *n*-, *iso*- y *neo*- son adecuados para diferenciar los diversos butanos y pentanos, pero más allá de éstos se necesitaría un número irracional de prefijos. Sin embargo, se retiene el prefijo *n*- para cualquier alcano, por largo que sea, en el cual todos los carbonos forman una cadena continua sin ramificaciones:

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$ — *n*-Pentano

$CH_3(CH_2)_4CH_3$ — *n*-Hexano

Un *isoalcano* es un compuesto de seis carbonos o menos en el que todos ellos, excepto uno, forman una cadena continua, con el carbono no considerado unido al penúltimo:



Isopentano



Isohexano

Para designar cualquiera de los alcanos superiores usamos el sistema IUPAC, presentado en la sección siguiente.

(A veces, es conveniente denominar los alcanos como derivados del metano; véase, por ejemplo, I en Sec. 4.13.)

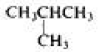
3.10 Nombres IUPAC de alcanos

Para diseñar un sistema de nomenclatura aplicable a los compuestos aún más complejos, se han reunido periódicamente desde 1892 varios comités y comisiones en representación de los químicos del mundo. En su forma actual, el sistema diseñado se conoce como **sistema IUPAC** (*International Union of Pure and Applied Chemistry*); dado que sigue, más o menos, la misma pauta para todas las familias de compuestos orgánicos, lo consideraremos en detalle para su aplicación a los alcanos.

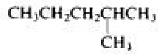
En esencia, las reglas del sistema IUPAC son:

1. Como estructura de referencia, seleccione la cadena continua más larga y considere luego que el compuesto deriva de aquella, reemplazando los hidrógenos por diversos grupos alquilo. Así, puede considerarse que el isobutano (I) deriva del

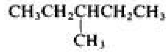
propano por reemplazo de un átomo de hidrógeno por un grupo metilo, por lo que se puede denominar *metilpropano*.



I
Metilpropano
(Isobutano)

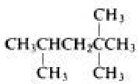


II
2-Metilpentano

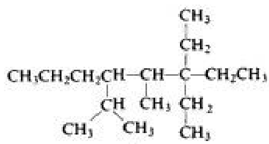


III
3-Metilpentano

2. Donde sea necesario, como es el caso de los dos metilpentanos isómeros (II y III), indique el carbono que lleva el grupo alquilo por medio de un número.
3. Al numerar la cadena carbonada de referencia, comience por el extremo que resulte en el empleo de los números más bajos; así, II se denomina *2-metilpentano*, y no 4-metilpentano.
4. Si un mismo grupo alquilo aparece más de una vez como cadena lateral, indíquelo por los prefijos *di-*, *tri-*, *tetra-*, etc., para destacar cuántos de esos alquilos hay, e indique con números la posición de *cada* grupo, como en *2,2,4-trimetilpentano* (IV).



IV
2,2,4-Trimetilpentano



V
3,3-Dietil-5-isopropil-4-metiloctano

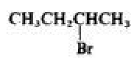
5. Si a la cadena principal se unen varios grupos alquilo diferentes, nómbrelos en orden alfabético, como en *3,3-dietil-5-isopropil-4-metiloctano* (V). (Obsérvese que isopropil aparece antes que metil; sin embargo, dimetil debe aparecer después que etil o dietil.)

Hay reglas y convenciones adicionales que se emplean para nombrar alcanos muy complicados, pero las cinco reglas fundamentales mencionadas aquí son suficientes para los compuestos que encontraremos.

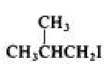
Los halogenuros de alquilo, que aparecen muchas veces en la química de los alcanos, se denominan *haloalcanos*; es decir, se trata el halógeno como si fuese sólo una cadena lateral. Nombramos primero el alcano como si no contuviese halógeno, y agregamos a continuación *fluoro*, *cloro*, *bromo* o *yodo*, junto con los números y prefijos que fuesen necesarios.

CH_3CH_2Cl
1-Cloroetano

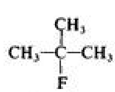
$CH_3CH_2CH_2Br$
1-Bromopropano



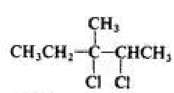
2-Bromobutano



2-Metil-1-yodopropano



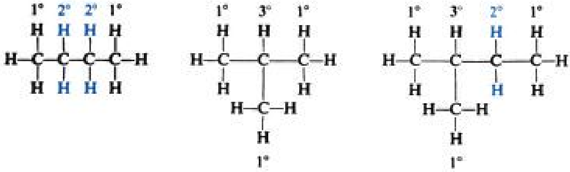
2-Fluoro-2-metilpropano



2,3-Dicloro-3-metilpentano

3.11 Tipos de átomos de carbono e hidrógeno

Se ha encontrado que es de gran utilidad clasificar cada átomo de carbono de un alcano de acuerdo con el número de átomos de carbono adicionales que tiene unidos. *Un átomo de carbono* **primario** (1°) *está unido a un solo carbono adicional; uno* **secundario** (2°), *a otros dos; y uno* **terciario** (3°), *a tres.* Por ejemplo:



Cada átomo de hidrógeno se clasifica de forma similar, recibiendo la misma designación de *primario, secundario* o *terciario,* según el carbono al cual se encuentre unido.

Al considerar las reactividades relativas de las diferentes partes de una molécula de alcano, haremos uso constante de estos nombres.

3.12 Propiedades físicas

Las propiedades físicas de los alcanos siguen el mismo patrón establecido por el metano, siendo concordantes con las estructuras de los alcanos. La molécula de un alcano sólo presenta enlaces covalentes, que enlazan dos átomos iguales, por lo que no son polares; o bien, unen dos átomos cuyas electronegatividades apenas difieren, por lo que son escasamente polares. Además, estos enlaces son direccionales de un modo muy simétrico, lo que permite que dichas polaridades débiles se cancelen; como resultado, un alcano es no polar o ligeramente polar.

Hemos visto (Sec. 1.19) que las fuerzas que mantienen unidas las moléculas no polares (fuerzas de Van der Waals) son débiles y de alcance muy limitado; solamente actúan entre partes de moléculas diferentes en contacto íntimo; es decir, entre las superficies moleculares. Dentro de una familia esperaríamos que cuanto mayor sea una molécula —y por consiguiente su superficie—, más intensa son las fuerzas intermoleculares.

La tabla 3.3. registra algunas constantes físicas para unos pocos *n*-alcanos. Podemos apreciar que los puntos de ebullición y fusión aumentan a medida que crece el número de carbonos. Los procesos de ebullición y fusión requieren vencer las fuerzas intermoleculares de un líquido y un sólido; los puntos de ebullición y fusión suben porque dichas fuerzas se intensifican a medida que aumenta el tamaño molecular.

Salvo para los alcanos muy pequeños, *el punto de ebullición aumenta de 20 a 30 grados por cada carbono que se agrega a la cadena;* veremos que este incremento de 20 a 30 gra-

Tabla 3.3 ALCANOS

Nombre	Fórmula	P.f., °C	P.e., °C	Densidad relativa (a 20°C)
Metano	CH_4	−183	−162	
Etano	CH_3CH_3	−172	−88.5	
Propano	$CH_3CH_2CH_3$	−187	−42	
n-Butano	$CH_3(CH_2)_2CH_3$	−138	0	
n-Pentano	$CH_3(CH_2)_3CH_3$	−130	36	0.626
n-Hexano	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	−95	69	.659
n-Heptano	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	−90.5	98	.684
n-Octano	$CH_3(CH_2)_6CH_3$	−57	126	.703
n-Nonano	$CH_3(CH_2)_7CH_3$	−54	151	.718
n-Decano	$CH_3(CH_2)_8CH_3$	−30	174	.730
n-Undecano	$CH_3(CH_2)_9CH_3$	−26	196	.740
n-Dodecano	$CH_3(CH_2)_{10}CH_3$	−10	216	.749
n-Tridecano	$CH_3(CH_2)_{11}CH_3$	−6	234	.757
n-Tetradecano	$CH_3(CH_2)_{12}CH_3$	5.5	252	.764
n-Pentadecano	$CH_3(CH_2)_{13}CH_3$	10	266	.769
n-Hexadecano	$CH_3(CH_2)_{14}CH_3$	18	280	.775
n-Heptadecano	$CH_3(CH_2)_{15}CH_3$	22	292	
n-Octadecano	$CH_3(CH_2)_{16}CH_3$	28	308	
n-Nonadecano	$CH_3(CH_2)_{17}CH_3$	32	320	
n-Eicosano	$CH_3(CH_2)_{18}CH_3$	36		
Isobutano	$(CH_3)_2CHCH_3$	−159	−12	
Isopentano	$(CH_3)_2CHCH_2CH_3$	−160	28	.620
Neopentano	$(CH_3)_4C$	−17	9.5	
Isohexano	$(CH_3)_2CH(CH_2)_2CH_3$	−154	60	.654
3-Metilpentano	$CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	−118	63	.676
2,2-Dimetilbutano	$(CH_3)_3CCH_2CH_3$	−98	50	.649
2,3-Dimetilbutano	$(CH_3)_2CHCH(CH_3)_2$	−129	58	.668

dos por carbono no sólo se cumple para los alcanos, sino también para todas las series homólogas que estudiaremos.

El aumento del punto de fusión no es tan regular, debido a que en un cristal las fuerzas intermoleculares no sólo dependen del tamaño de las moléculas, sino también de su ajuste en el retículo cristalino.

Los cuatro primeros *n*-alcanos son gases; como resultado del aumento del punto de ebullición y punto de fusión con la longitud creciente de la cadena, los trece siguientes (C_5—C_{17}) son líquidos, y los de 18 átomos de carbono o más, sólidos.

Las diferencias en los puntos de ebullición de los alcanos con igual número de carbonos, pero estructura distinta, son algo menores. En la tabla 3.1 y en la sección 3.6 figuran los puntos de ebullición de los butanos, pentanos y hexanos isómeros; se aprecia que, en cada caso, *un isómero ramificado tiene un punto de ebullición más bajo que uno de cadena recta* y, además, cuanto más numerosas son las ramificaciones, menor es el punto de ebullición correspondiente. Así, el *n*-butano hierve a 0 °C, y el isobutano, a −12 °C; el *n*-pentano tiene

un punto de ebullición de 36 °C; el isopentano con una ramificación, 28 °C, y el neopentano con dos, 9.5 °C. Este efecto sobre los puntos de ebullición de las ramificaciones se observa en todas las familias de los compuestos orgánicos. El hecho de que una ramificación baje los puntos de ebullición es razonable: con la ramificación, la forma de la molécula tiende a aproximarse a la de una esfera, con lo que disminuye su superficie. Esto se traduce en un debilitamiento de las fuerzas intermoleculares que pueden ser superadas a temperaturas más bajas (Sec. 1.20). Compárense, por ejemplo, las formas de los pentanos isómeros que aparecen en la figura 3.10.

De acuerdo con la regla empírica, «una sustancia disuelve a otra similar», los alcanos son solubles en disolventes no polares como benceno, éter y cloroformo, e insolubles en agua y otros disolventes fuertemente polares. Considerándolos como disolventes, los alcanos líquidos disuelven compuestos de polaridad baja, pero no los de alta.

La densidad de los alcanos aumenta en función del tamaño, tiende a nivelarse en torno

(*a*)

(*b*) (*c*)

Fig. 3.10 Estructura molecular y propiedades físicas: el efecto de las ramificaciones. Los pentanos isómeros: (*a*) *n*-pentano, p.e. 36 °C; (*b*) isopentano, p.e. 28 °C; (*c*) neopentano, p.e. 9.5 °C. El neopentano es el más ramificado, su forma es casi esférica y es el de menor superficie, por lo cual sus fuerzas intermoleculares son más débiles y hierve a menor temperatura.

a 0.8, de modo que todos ellos son menos densos que el agua. No es de sorprender que casi todos los compuestos orgánicos sean menos densos que el agua, puesto que, al igual que los alcanos, están constituidos principalmente por carbono e hidrógeno. En general, para que una sustancia sea más densa que el agua, debe contener un átomo pesado, como el bromo o el yodo, o varios átomos, como el cloro.

3.13 Fuente industrial

La fuente principal de alcanos es el **petróleo**, junto con el **gas natural** que lo acompaña. La putrefacción y las tensiones geológicas han transformado, en el transcurso de millones de años, compuestos orgánicos complejos que alguna vez constituyeron plantas o animales vivos en una mezcla de alcanos de 1 hasta 30 ó 40 carbonos. Junto a ellos, y particularmente abundantes en el petróleo de California, se encuentran los *cicloalcanos* (Cap. 12), que en la industria petrolera se conocen como *naftenos*.

Una segunda fuente potencial de alcanos la constituye el otro combustible fósil, el carbón; se están desarrollando procesos que lo convierten, por medio de la hidrogenación, en gasolina y petróleo combustible, como también en gas sintético, para contrarrestar la escasez previsible del gas natural.

Evidentemente, el gas natural sólo contiene los alcanos más volátiles, es decir, los de bajo peso molecular; está constituido en esencia por metano y cantidades progresivamente menores de etano, propano y alcanos superiores. Una muestra obtenida de un oleoducto alimentado por gran número de pozos de Pensilvania contenía metano, etano y propano en proporción de 12:2:1; los alcanos superiores representaban sólo el 3 % del total. La fracción propano-butano se separa de los componentes más volátiles por licuación, se comprime en cilindros y se vende como *gas licuado* en áreas que no tienen gas de alumbrado.

El petróleo se separa por destilación en las diversas fracciones enumeradas en la tabla 3.4; debido a la relación entre punto de ebullición y peso molecular, esto supone una separación preliminar de acuerdo con el número de carbonos. Cada fracción aún es una mezcla compleja, sin embargo, puesto que contiene alcanos con un intervalo de átomos de carbono y cada número de carbonos representa varios isómeros. El uso de cada fracción depende principalmente de su volatilidad o viscosidad, e importa muy poco si es una mezcla compleja o un solo compuesto puro. (En Sec. 3.30 veremos que la estructura de los componentes de la gasolina es de importancia fundamental.)

El principal uso de todas las fracciones volátiles es utilizarlo como combustibles. La fracción gaseosa, igual que el gas natural, se emplea sobre todo en calefacción. La gasolina se utiliza en máquinas de combustión interna que requieren un combustible bastante volátil; el queroseno se usa en motores de tractor y reactores, y el gasóleo, en motores Diesel. Estos dos últimos también se emplean para calefacción, conociéndose también el último como *fuel-oil*.

La fracción de aceite lubricante, especialmente la procedente de crudos de Pennsilvania (*petróleo de base parafínica*), a menudo contiene grandes cantidades de alcanos de cadena larga (C_{20}—C_{34}), con puntos de fusión bastante altos. Si éstos permanecieran en el aceite, en días fríos podrían cristalizar en forma de sólidos cerosos en los oleoductos; para prevenirlo, se enfría el aceite y se separa la cera por filtración, que se vende como *cera parafínica* (p.f. 50-55 °C) una vez purificada, o bien se emplea como *gelatina de petrolato* (vaselina). El asfalto se emplea para impermeabilizar techumbres y en la pavimentación de carreteras. El coque obtenido de crudos de base parafínica se compone de hidrocarburos complejos de elevada proporción de carbono a hidrógeno; se usa como combustible o en la

Tabla 3.4 CONSTITUYENTES DEL PETRÓLEO

Fracción	Temperatura de destilación, °C	Número de carbonos
Gas	Bajo 20 °C	C_1—C_4
Eter de petróleo	20-60 °C	C_5—C_6
Ligroína (nafta ligera)	60-100 °C	C_6—C_7
Gasolina natural	40-205 °C	C_5—C_{10}, y cicloalcanos
Queroseno	175-325 °C	C_{12}—C_{18}, y aromáticos
Gasóleo	Sobre 275 °C	C_{12} y superiores
Aceite lubricante	Líquidos no volátiles	Probablemente cadenas largas unidas a estructuras cíclicas
Asfalto o coque de petróleo	Sólidos no volátiles	Estructuras policíclicas

manufactura de electrodos de carbono para la industria electroquímica. El éter del petróleo y la ligroína son disolventes útiles para muchos materiales orgánicos de baja polaridad.

Además de emplearse directamente como se acaba de describir, ciertas fracciones del petróleo se convierten en otras clases de compuestos químicos. La **isomerización catalítica** transforma alcanos de cadena recta en ramificados; el proceso ***cracking*** (Sec. 3.31) convierte alcanos superiores en inferiores y en alquenos, con lo que se aumenta el rendimiento de la gasolina: incluso puede usarse para la producción de «gas natural». Es más, los alquenos así formados constituyen quizá las materias primas más importantes para la síntesis de sustancias alifáticas en gran escala. El proceso de **reformación catalítica** (Sec. 15.5) convierte los alcanos y los cicloalcanos en hidrocarburos aromáticos, con lo que contribuye a proporcionar materias primas para la síntesis en gran escala de otra amplia gama de compuestos.

3.14 Fuente industrial y preparación de laboratorio

Generalmente dividiremos los métodos para obtener un tipo particular de compuesto en dos categorías: *fuente industrial* y *preparación de laboratorio*. Podemos comparar ambas como se explica a continuación, aunque debe tenerse presente que hay muchas excepciones a estas generalizaciones.

Una fuente industrial debe proporcionar grandes cantidades del material deseado y al menor costo posible. En un laboratorio, tal vez se necesite preparar unos cuantos cientos de gramos o incluso unos pocos gramos: el costo suele tener menor importancia que el tiempo del investigador.

Para muchos fines industriales puede ser igualmente apropiada una mezcla que una sustancia pura; aun cuando se requiera un compuesto único, puede resultar factible económicamente separarlo de una mezcla, en particular si los demás componentes son comerciales. En el laboratorio, en cambio, el químico casi siempre necesita una sola sustancia pura: la separación de un compuesto de una mezcla de materiales similares consume mucho tiempo, y a menudo no proporciona un compuesto de la pureza requerida. Además, la materia prima para una preparación particular, bien puede ser el producto obtenido laboriosamente de una síntesis previa o incluso de una serie de preparaciones, por lo que conviene convertirlo lo más completamente posible en su compuesto deseado. A escala industrial, si no es posible aislar una sustancia de un material de origen natural, se puede sintetizar junto con varios compuestos similares por medio de alguna reacción económica. Siempre que sea posible, en el laboratorio se elige un proceso que forme un solo compuesto de alto rendimiento.

En la industria, a menudo es conveniente desarrollar un proceso y diseñar el equipo capaz de sintetizar un solo miembro de una familia química. En el laboratorio, raras veces un químico se interesa en preparar el mismo compuesto una y otra vez, por lo que emplea métodos aplicables a muchos o a todos los componentes de una familia específica.

En nuestro estudio de la química orgánica, concentraremos más nuestra atención en las preparaciones versátiles de laboratorio que en los limitados métodos industriales. Al analizar aquéllos, y por simplicidad, emplearemos como ejemplos, la preparación de compuestos que, de hecho, nunca se obtienen por el método indicado. Podríamos estudiar la síntesis del etano por medio de la hidrogenación del etileno, aunque estemos en condiciones de adquirir de la industria petrolera todo el etano que necesitemos. Sin embargo, si sabemos cómo convertir etileno en etano, también sabremos cómo transformar 2-metil-1-hexeno en 2-metilhexano cuando lo necesitemos, o colesterol en colestanol o, si quisiéramos, aceite de semilla de algodón en oleomargarina.

3.15 Preparación

Cada uno de los alcanos menores, desde el metano hasta el *n*-pentano y el isopentano, puede obtenerse en forma pura por destilación fraccionada del petróleo y del gas natural; el neopentano no existe en la naturaleza. Más allá de los pentanos, el número de isómeros de cada homólogo se hace tan grande y las diferencias en sus puntos de ebullición tan pequeñas, que resulta imposible aislar compuestos individuales puros; estos alcanos deben ser sintetizados por alguno de los métodos expuestos más adelante.

En algunas de las reacciones se emplea el símbolo **R** para representar **cualquier grupo alquilo**, recurso conveniente para resumir reacciones que son típicas de una familia entera y que enfatiza la similitud general de sus miembros.

Sin embargo, al escribir estas ecuaciones generales, no debemos perder de vista un aspecto importante; para tomar un ejemplo específico, una reacción que involucra RCl sólo tiene significado en función de una reacción que podamos realizar en el laboratorio empleando un compuesto real, como el cloruro de metilo o de *t*-butilo. Aunque *típica* de los halogenuros de alquilo, una reacción puede variar ampliamente en velocidad o rendimiento, lo que depende del grupo alquilo específico implicado. Probablemente, debamos emplear condiciones experimentales muy diferentes para el cloruro de metilo que para el de *t*-butilo; en un caso extremo, un proceso que funciona bien para el cloruro de metilo, puede ser tan lento o dar tantos subproductos que resulta completamente inútil para el cloruro de *t*-butilo.

PREPARACION DE ALCANOS

1. **Hidrogenación de alquenos.** Estudiada en la sección 8.3.

$$\underset{\text{Alqueno}}{C_nH_{2n}} \xrightarrow{H_2 + \text{Pt, Pd, o Ni}} \underset{\text{Alcano}}{C_nH_{2n+2}}$$

2. **Reducción de halogenuros de alquilo**

   (a) **Hidrólisis de reactivos de Grignard.** Estudiada en la sección 3.16.

$$R{-}X + Mg \longrightarrow \underset{\text{Reactivo de Grignard}}{R{-}MgX} \xrightarrow{H_2O} R{-}H$$

CONT.

CONT.

Ejemplo:



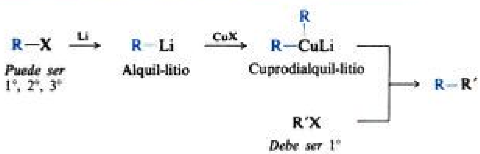
(b) Reducción con metal y ácido. Estudiada en la sección 3.15.

$$R{-}X + Zn + H^+ \longrightarrow R{-}H + Zn^{2+} + X^-$$

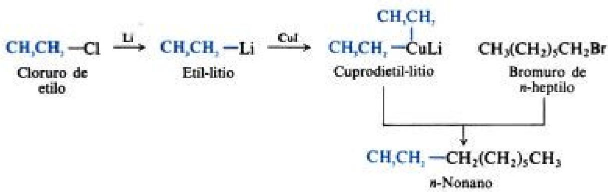
Ejemplo:

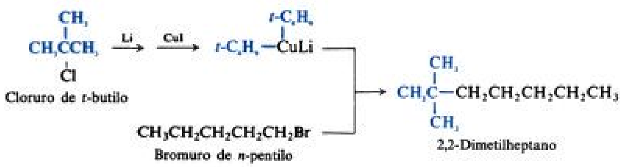


3. Acoplamiento de halogenuros de alquilo con compuestos organometálicos. Estudiada en la sección 3.17.



Ejemplos:





De los métodos que se verán más adelante, la hidrogenación de alquenos es, con mucha diferencia, el más importante. Al agitar bajo una ligera presión de hidrógeno en presencia de una pequeña cantidad de un catalizador, los alquenos se convierten suave y cuantitativamente en alcanos con el mismo esqueleto carbonado. La única limitación del procedimiento es la asequibilidad del alqueno apropiado, la cual no es muy seria, pues los alquenos (Sección 7.11) se pueden preparar fácilmente de alcoholes, que, a su vez, pueden sintetizarse sin dificultad (Sec. 17.8) en gran variedad de tamaños y formas.

La reducción de un halogenuro de alquilo, ya por medio de un reactivo de Grignard, ya directamente con metal y ácido, implica sólo el reemplazo de un átomo de halógeno por uno de hidrógeno; el esqueleto carbonado permanece intacto. Este método tiene casi la misma aplicabilidad que el anterior, puesto que los halogenuros de alquilo, al igual que los alquenos, generalmente se preparan a partir de alcoholes. En los casos en que pudieran usarse ambos procedimientos, quizá sea preferible la hidrogenación de los alquenos, debido a su mayor sencillez y mayor rendimiento.

El acoplamiento de los halogenuros de alquilo con compuestos organometálicos es el único de estos métodos que forma enlaces carbono-carbono, generando un esqueleto carbonado nuevo y de mayor tamaño.

3.16 El reactivo de Grignard: un compuesto organometálico

Cuando se pone en contacto una solución de un halogenuro de alquilo en éter etílico seco, $(C_2H_5)_2O$, con virutas de magnesio metálico se produce una reacción vigorosa: la solución se hace lechosa, comienza a hervir y el magnesio metálico desaparece gradualmente. La solución resultante se conoce como **reactivo de Grignard**. (Víctor Grignard, de la Universidad de Lyons, obtuvo el Premio Nobel en 1912 por su descubrimiento.) Es uno de los reactivos más útiles y versátiles para el químico orgánico.

$$CH_3I + Mg \xrightarrow{\text{éter}} CH_3MgI$$

Yoduro de metilo → Yoduro de metilmagnesio

$$CH_3CH_2Br + Mg \xrightarrow{\text{éter}} CH_3CH_2MgBr$$

Bromuro de etilo → Bromuro de etilmagnesio

El reactivo de Grignard tiene la fórmula general RMgX, y su nombre general es **halogenuro de alquilmagnesio**. El enlace carbono-magnesio es covalente, pero muy polar: el carbono atrae electrones del magnesio electropositivo; el enlace magnesio-halógeno es esencialmente iónico.

$$R\!:\!Mg^+ \;:\ddot{\underset{\cdot\cdot}{X}}\!:^-$$

Puesto que el magnesio se une al mismo carbono que antes tenía halógeno, el grupo alquilo permanece intacto durante la preparación del reactivo; así, el cloruro de *n*-propilo da cloruro de *n*-propilmagnesio, y el isopropilo se convierte en cloruro de isopropilmagnesio.

$$CH_3CH_2CH_2Cl + Mg \xrightarrow{\text{éter}} CH_3CH_2CH_2MgCl$$

Cloruro de *n*-propilo → Cloruro de *n*-propilmagnesio

$$CH_3CHClCH_3 + Mg \xrightarrow{\text{éter}} CH_3CHMgClCH_3$$

Cloruro de isopropilo → Cloruro de isopropilmagnesio

El reactivo de Grignard es el miembro mejor conocido de un tipo de sustancias, llamadas compuestos **organometálicos**, que se caracterizan por la unión de carbono a un metal: litio, potasio, sodio, cinc, mercurio, plomo, talio, y a casi todo metal conocido. Cada tipo de compuesto organometálico, por supuesto, tiene su propio conjunto de propiedades y sus usos específicos dependen de ellas. Cualquiera que sea el metal, es menos electronegativo que el carbono, por lo que el enlace carbono-metal —como el del reactivo de Grignard— es altamente polar. Aunque el grupo orgánico no es un *carbanión* acabado —un anión que posee carbono con carga negativa (Sec. 7.18)—, tiene, sin embargo, considerable carácter carbaniónico. Veremos que los compuestos organometálicos deben su enorme utilidad esencialmente a una propiedad común: pueden servir de fuente para la transferencia de carbono *con sus electrones.*

$$\overset{\delta-}{R}-\overset{\delta+}{M}$$

El compuesto de Grignard es muy reactivo: se combina con numerosas sustancias inorgánicas que incluyen agua, dióxido de carbono y oxígeno, y con la mayoría de los compuestos orgánicos; en muchos de estos casos, la reacción proporciona la mejor ruta para obtener un tipo particular de sustancia orgánica.

La reacción con agua para formar un alcano es típica del comportamiento del reactivo de Grignard con los ácidos, y de muchas de las sustancias organometálicas más reactivas. En vista del marcado carácter carbaniónico del grupo alquilo, podemos considerar que el reactivo de Grignard es la sal magnésica, RMgX, del muy débil ácido R—H. La reacción

$$\text{RMgX} + \underset{\text{Acido más fuerte}}{\text{HOH}} \longrightarrow \underset{\text{Acido más débil}}{\text{R—H}} + \text{Mg(OH)X}$$

es tan sólo el desplazamiento del ácido más débil, R—H, de su sal por el ácido más fuerte, HOH.

Un alcano es un ácido tan débil que es desplazado del reactivo de Grignard por compuestos que, de ordinario, consideraríamos como ácidos muy débiles o ni siquiera como tales. Un compuesto con hidrógeno unido a oxígeno o nitrógeno es mucho más ácido que un alcano, por lo que puede descomponer un reactivo de Grignard: por ejemplo, amoniaco o

$$\text{RMgX} + \underset{\text{Acido más fuerte}}{\text{NH}_3} \longrightarrow \underset{\text{Acido más débil}}{\text{R—H}} + \text{Mg(NH}_2\text{)X}$$

$$\text{RMgX} + \underset{\text{Acido más fuerte}}{\text{CH}_3\text{OH}} \longrightarrow \underset{\text{Acido más débil}}{\text{R—H}} + \text{Mg(OCH}_3\text{)X}$$

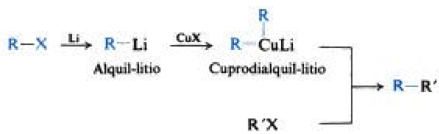
alcohol metílico. Para la preparación de un alcano, un ácido es tan bueno como otro, por lo que elegimos naturalmente el agua, que es el más accesible y cómodo.

3.17 Acoplamiento de halogenuros de alquilo con compuestos organometálicos

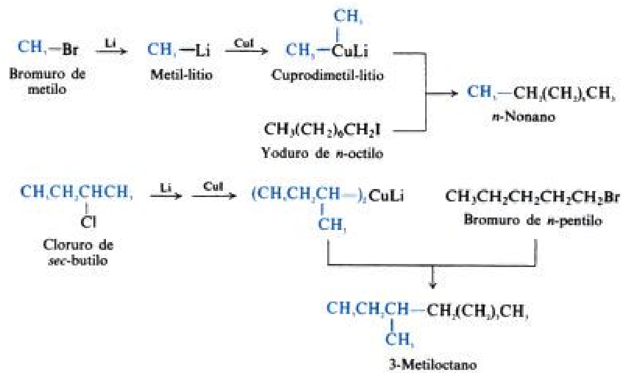
Para hacer un alcano de mayor número de átomos de carbono que el material de partida, se requiere de la formación de enlaces carbono-carbono, siendo la manera más directa de lograrlo el acoplamiento de dos grupos alquilo. El método más versátil lo constituye la síntesis desarrollada en las postrimerías de la década de 1960 por E. J. Corey y Herbert House, que trabajaban independientemente en la Universidad de Harvard y en el Instituto Tecnológico de Massachusetts, respectivamente. El acoplamiento se produce en la reacción entre un *cuprodialquil-litio*, R_2CuLi, y un halogenuro de alquilo, R′X. (R′ significa un grupo alquilo que puede ser igual o diferente de R.)

$$\underset{\text{Cuprodialquil-litio}}{R_2CuLi} + R'X \longrightarrow \underset{\text{Alcano}}{R-R'} + RCu + LiX$$

Se prepara un alquil-litio, RLi, a partir de un halogenuro de alquilo, RX, del mismo modo que un reactivo de Grignard, al cual se agrega un halogenuro cuproso, CuX, y finalmente, un segundo halogenuro de alquilo, R′X. Por último, el alcano se sintetiza a partir de dos halogenuros de alquilo: RX y R′X.



Para obtener buenos rendimientos, el R′X debe ser un halogenuro *primario*; el grupo R del organometálico puede ser primario, secundario o terciario, como por ejemplo:



La elección del reactivo organometálico es crucial: los reactivos de Grignard o los alquil-litios, por ejemplo, sólo se acoplan con unos pocos halogenuros orgánicos excepcionalmente reactivos; los compuestos organosódicos se acoplan, pero son tan reactivos que se unen durante su formación con su halogenuro de alquilo de origen. La reacción del sodio con halogenuros de alquilo (*reacción de Wurtz*) queda así limitada a la síntesis de alcanos simétricos, R—R.

Se sabe desde hace tiempo que los compuestos organocuprosos son particularmente buenos para formar enlaces carbono-carbono, pero son inestables. Aquí, son generados *in situ* partiendo del organolitio, combinándose luego con más de éste para formar estos compuestos organometálicos relativamente estables, que existen como agregados complejos, pero se cree que corresponden aproximadamente a $R_2Cu^-Li^+$. Este anión es un ejemplo de un complejo *ato*, la contrapartida negativa de un complejo *onio* (am*onio*, ox*onio*).

Aunque no se conoce bien el mecanismo, hay pruebas que sugieren, al menos, lo siguiente: el grupo alquilo R es transferido desde el cobre, con un par de electrones, y se une al alquilo R' en lugar de un ion halogenuro (*sustitución nucleofílica alifática*, Sec. 5.8).

3.18 Reacciones

A veces nos referimos a los alcanos con el nombre anticuado de *parafinas*. Este nombre (latín: *parum affinis*, «sin afinidad suficiente») se les dio para describir lo que parecía una reactividad baja de estos hidrocarburos.

Sin embargo, la reactividad depende de la elección del reactivo. Cuando los alcanos son inertes a los ácidos clorhídrico y sulfúrico, reaccionan fácilmente con ácidos como $HF—SbF_5$ y $FSO_3H—SbF_5$ («ácido mágico») para dar varios productos. A pesar de ser inertes hacia agentes oxidantes, como el permanganato de potasio o el dicromato de sodio, dedicaremos la mayor parte de este capítulo a su oxidación por halógenos. Ciertas levaduras se alimentan perfectamente de alcanos para producir proteínas, lo que, sin duda, es una reacción química. Como solía decir el profesor M. S. Kharash (Sec. 8.6): «Considérese la "inercia" de una habitación llena de gas natural, aire y un fósforo encendido.»

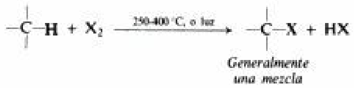
Aún así, comparativamente, su reactividad *es* limitada. El «ácido mágico» es, después de todo, uno de los ácidos más fuertes que se conocen; la halogenación requiere luz o calor, y la combustión precisa una llama o chispa para iniciarse.

Una parte importante de la química de los alcanos implica reacciones de radicales libres, que tienen lugar en condiciones vigorosas y dan generalmente mezclas de productos. Se necesita una partícula reactiva —típicamente, un átomo o un radical libre— para iniciar el ataque a una molécula de alcano. Es la generación de esta partícula reactiva lo que necesita las condiciones vigorosas: por ejemplo, la disociación de una molécula de halógeno en átomos o incluso la disociación de la propia molécula de alcano (como en la pirólisis).

Durante su ataque, la partícula reactiva le quita hidrógeno al alcano, con lo que éste se transforma en una partícula reactiva que continúa la secuencia de la reacción; es decir, mantiene la cadena. Sin embargo, la molécula del alcano contiene muchos átomos de hidrógeno, por lo que el producto específico que se obtenga dependerá de *cuál* de ellos se extrae. Aunque una partícula atacante puede exhibir cierta selectividad, puede extraer un hidrógeno de cualquier parte de la molécula, provocando la formación de muchos productos isómeros.

REACCIONES DE ALCANOS

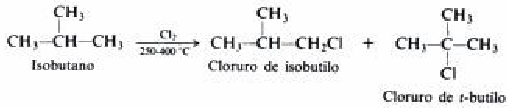
1. **Halogenación.** Estudiada en las secciones 3.19 a 3.22.



Reactividad X_2: $Cl_2 > Br_2$

H: $3° > 2° > 1° > CH_3{-}H$

Ejemplo:



2. **Combustión.** Estudiada en la sección 3.30.

$$C_nH_{2n+2} + \text{exceso } O_2 \xrightarrow{\text{llama}} nCO_2 + (n+1)H_2O \qquad \Delta H = \text{calor de combustión}$$

Ejemplo:

$$n\text{-}C_5H_{12} + 8\,O_2 \xrightarrow{\text{llama}} 5CO_2 + 6H_2O \qquad \Delta H = -845 \text{ kcal}$$

3. **Pirólisis (*cracking*).** Estudiada en la sección 3.31.

$$\text{alcano} \xrightarrow[\text{catalizadores}]{400\text{-}600\ °C \text{ con o sin}} H_2 + \text{alcanos menores} + \text{alquenos}$$

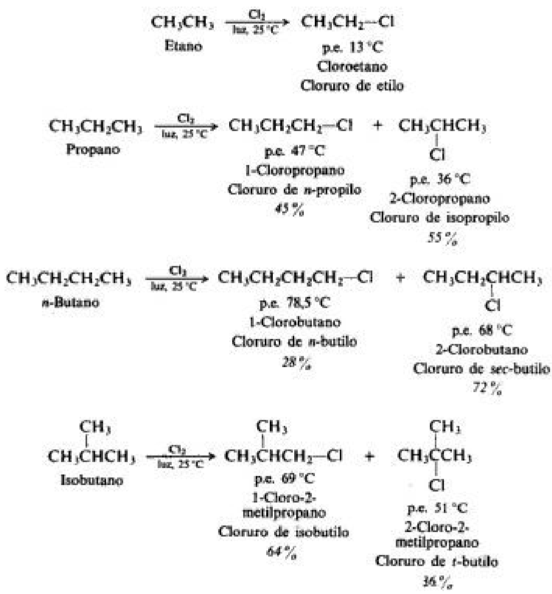
3.19 Halogenación

Como es de esperar, la halogenación de los alcanos superiores es esencialmente igual a la del metano. Sin embargo, puede complicarse por formación de mezclas de isómeros.

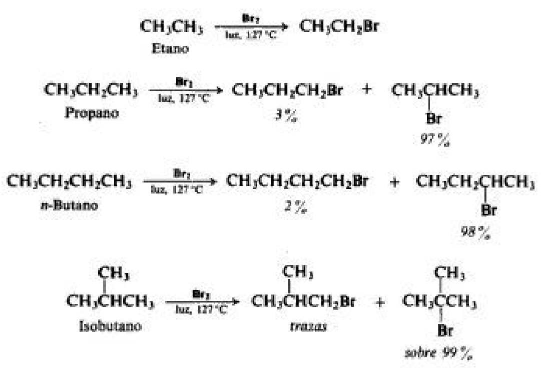
Bajo la influencia de la luz ultravioleta, o a 250-400 °C, el cloro o bromo convierte los alcanos en cloroalcanos (cloruros de alquilo) o bromoalcanos (bromuros de alquilo), formándose simultáneamente una cantidad equivalente de cloruro o bromuro de hidrógeno. Hoy día se ha descubierto que se obtienen resultados análogos con flúor, si se emplea diluido con un gas inerte y en un equipo diseñado para extraer el calor producido. Al igual que en el caso del metano, la yodación no tiene lugar.

De un solo alcano puede generarse cualquiera de varios productos isómeros, dependiendo del átomo de hidrógeno reemplazado. Así, el etano puede dar un solo haloetano; el propano, el *n*-butano y el isobutano pueden generar dos isómeros cada uno; el *n*-pentano, tres, y el isopentano, cuatro. Se ha comprobado experimentalmente que al halogenar un

alcano se forma una mezcla de todos los productos isómeros posibles, lo que indica que todos los átomos de hidrógeno son susceptibles al reemplazo. Para la cloración, por ejemplo:



La bromación da los bromuros correspondientes, pero en proporciones diferentes:



Aunque tanto la cloración como la bromación dan de isómeros, los resultados expuestos anteriormente indican que las *cantidades relativas* de distintos isómeros difieren mucho, dependiendo del halógeno usado. La cloración genera mezclas en las que ningún isómero predomina notoriamente; en cambio, en la bromación puede prevalecer un isómero hasta el punto de constituir el único producto, con un 97-99 % del total de la mezcla. La bromación presenta alto grado de *selectividad* en cuanto a los átomos de hidrógeno que se reemplazan. (Como veremos en la Sec. 3.28, esta característica de la bromación se debe a la reactividad relativamente baja de los átomos de bromo y es un ejemplo de una relación general entre *reactividad* y *selectividad*.)

Con algunas excepciones, *la halogenación de los alcanos no es apropiada para la preparación de halogenuros de alquilo en el laboratorio.* En la cloración, cada producto se forma siempre con bajo rendimiento, y su separación de los isómeros que lo acompañan es difícil, puesto que sus puntos de ebullición raras veces son diferentes entre sí. La bromación de los alcanos casi no se utiliza. En el capítulo 5 veremos que existen excelentes formas alternativas para obtener halogenuros de alquilo en forma conveniente y a partir de precursores fácilmente disponibles.

Se empezó el estudio de las reacciones orgánicas con la halogenación del metano y otros alcanos, no por su utilidad como síntesis de laboratorio (la síntesis es solamente un aspecto de la química orgánica), sino porque esta reacción ofrece un acercamiento sencillo para la comprensión de los principios subyacentes a todas las reacciones que estudiaremos. Los alcanos son compuestos sencillos; el mecanismo de la halogenación se conoce bien y está basado en evidencias que podemos rápidamente. Podemos tratar rigurosa y cuantitativamente las velocidades relativas y la orientación, puesto que se conocen con exactitud los valores de E_{act} y ΔH. La naturaleza del estado de transición está aclarada, pero es incierto el papel que tiene el disolvente. Finalmente, el estudio de los radicales libres es, por sí mismo, una parte importante de la química orgánica.

A escala industrial, la cloración de alcanos es importante. Para otros fines, como, por ejemplo, el empleo como disolvente, es igualmente útil y mucho más barata una mezcla de isómeros que un compuesto puro. Cuando la necesidad así lo indique, aun puede valer la pena la separación de una mezcla de isómeros si cada isómero tiene mercado propio.

3.20 Mecanismo de la halogenación

La halogenación de los alcanos sigue el mismo mecanismo que la del metano:

(1) $$X_2 \xrightarrow[\text{luz ultravioleta}]{250\text{-}400\,^{\circ}\mathrm{C} \text{ o}} 2X\cdot$$ **Paso iniciador de la cadena**

(2) $$X\cdot + RH \longrightarrow HX + R\cdot$$

(3) $$R\cdot + X_2 \longrightarrow RX + X\cdot$$

Pasos propagadores de la cadena (2), (3)

luego (2), (3), (2), (3), *etc., hasta que finalmente se interrumpe la cadena* (Sec. 2.13).

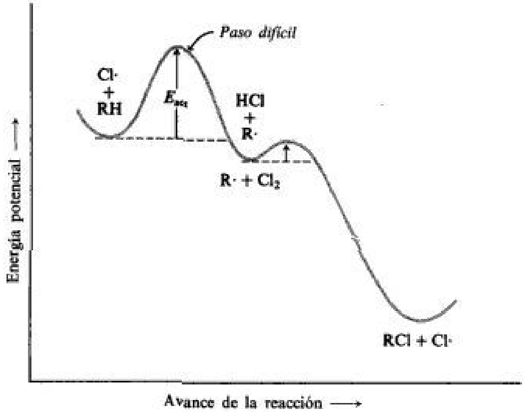
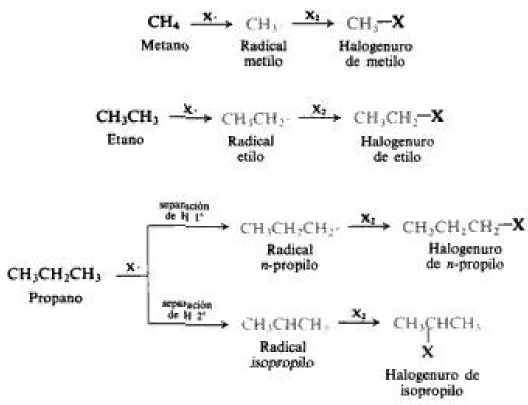


Fig. 3.11 Cambios de energía potencial durante el avance de la reacción: cloración de un alcano. La formación del radical es el paso que controla la velocidad.

Un átomo de halógeno separa un hidrógeno del alcano (RH) para formar un radical alquilo (R·), el cual, a su vez, quita un átomo de halógeno de una molécula para dar el halogenuro de alquilo (RX).

El halogenuro de alquilo que se obtenga depende del radical alquilo formado.



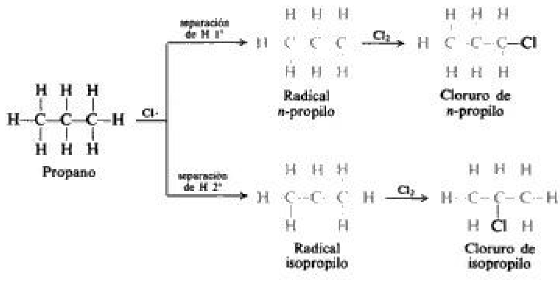
A su vez, esto depende del alcano y del hidrógeno que le sea sustraído; por ejemplo, se obtiene el halogenuro de *n*-propilo de un radical *n*-propilo, formado por separación de un hidrógeno primario del propano; el halogenuro de isopropilo se obtiene del radical isopropilo, que se forma por separación de un hidrógeno secundario.

La velocidad de formación del halogenuro de alquilo depende de lo rápido que se forme el radical alquilo. Al igual que en el caso del metano (Sec. 2.20), aquí también el paso propagador (2) es más difícil que el (3), por lo que controla la velocidad de la reacción total. La formación del radical alquilo es difícil, pero una vez formado, se convierte con facilidad en el halogenuro (véase Fig. 3.11).

3.21 Orientación de la halogenación

Con estos antecedentes, volvamos al problema de la **orientación**; es decir, examinemos los factores que determinan *en qué lugar* de una molécula es más probable que se produzca la reacción. Este es un problema que encontraremos una y otra vez al estudiar un compuesto que presente más de un lugar reactivo frente al ataque de una sustancia. Se trata de un problema importante, porque la orientación determina el producto que se obtiene.

Tomemos como ejemplo la cloración del propano. Las cantidades relativas de cloruro de *n*-propilo e isopropilo que se obtienen dependen de las velocidades relativas de formación de los radicales respectivos. Si se forman más rápidamente los radicales isopropilo, también lo hará el cloruro de isopropilo, que será la fracción mayor del producto. Podemos apreciar que los radicales *n*-propilo se forman por separación de hidrógenos primarios, y los isopropilo, por separación de hidrógenos secundarios.



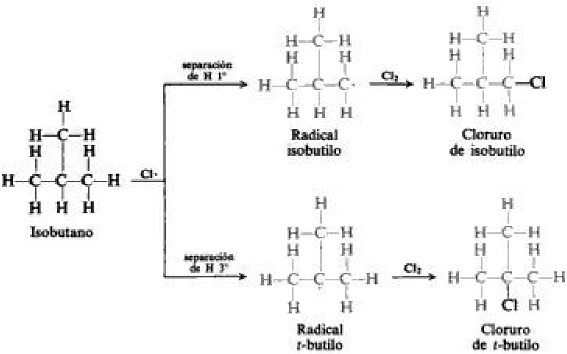
La orientación queda determinada por la velocidad relativa de reacciones competitivas. En este caso, estamos comparando la velocidad de separación de hidrógenos primarios y secundarios. ¿Cuáles son los factores que determinan la velocidad de estas dos reacciones, y en cuál de ellos puede diferir?

En primer lugar, tenemos la frecuencia de colisiones, que debe ser igual para ambas reacciones, puesto que las dos implican choques de las mismas partículas: una molécula de propano y un átomo de cloro.

Luego está el factor de probabilidad. Si ha de separarse un hidrógeno primario, la orientación de la molécula de propano, en el instante de la colisión, debe ser tal que el átomo de cloro golpee un hidrógeno primario; si ha de sustraerse uno secundario, la orientación del propano debe ser tal que el cloro choque con uno secundario. Puesto que hay seis hidrógenos primarios y solamente dos secundarios, podemos estimar que el factor probabilidad favorezca la separación de hidrógenos primarios en la proporción de 6:2 ó 3:1.

Considerando sólo la frecuencia de colisiones y nuestra conjetura acerca de los factores de probabilidad, predecimos que la cloración del propano da los cloruros de *n*-propilo e isopropilo en la proporción de 3:1. Sin embargo, se indicó antes (Sec. 3.19) que ambos se forman en proporciones similares, es decir, aproximadamente 1:1 ó 3:3. La cantidad de cloruro de isopropilo es unas tres veces mayor que la predicha. Es evidente que las colisiones con hidrógenos secundarios son tres veces más exitosas que con hidrógenos primarios. Si nuestra suposición acerca del factor de probabilidad es correcta, significa que la E_{act} es menor para la separación de un hidrógeno secundario que de uno primario.

La cloración del isobutano presenta un problema similar. En este caso, la separación de uno de los nueve hidrógenos primarios lleva a la formación del cloruro de isobutilo, mientras que la separación del único hidrógeno terciario conduce a la producción de cloruro de *t*-butilo. En consecuencia, estimaríamos que el factor de probabilidad favorece la formación del cloruro de isobutilo en la proporción de 9:1. Resultados experimentales, expuestos en la sección 3.19, indican que dicha razón es aproximadamente 2:1 ó 9:4.5. Sin duda, las colisiones productivas son 4.5 veces más numerosas con el hidrógeno terciario que con los primarios. A su vez, esto probablemente significa que la E_{act} es menor para la separación de un hidrógeno terciario que de uno primario y, de hecho, aún menor que para la separación de un hidrógeno secundario.



El estudio de la cloración de muchos alcanos ha demostrado que éstos son resultados típicos. Considerando las diferencias en el factor de probabilidad, se ha establecido que la velocidad de separación de átomos de hidrógeno siempre sigue la secuencia 3° > 2° > 1°; por ejemplo, a temperatura ambiente la velocidad relativa por *átomo de hidrógeno* es 5.0:3.8:1.0. Empleando estos valores, podemos predecir bastante bien la proporción de productos isómeros de la cloración de un alcano dado; por ejemplo:

$$\underset{n\text{-Butano}}{CH_3CH_2CH_2CH_3} \xrightarrow[\text{luz, 25 °C}]{Cl_2} \underset{\text{Cloruro de } n\text{-butilo}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Cl} + \underset{\text{Cloruro de } sec\text{-butilo}}{CH_3CH_2CHClCH_3}$$

$$\frac{\text{Cloruro de } n\text{-butilo}}{\text{Cloruro de } sec\text{-butilo}} = \frac{\text{núm de H 1°}}{\text{núm de H 2°}} \times \frac{\text{reactividad de H 1°}}{\text{reactividad de H 2°}}$$

$$= \frac{6}{4} \times \frac{1.0}{3.8}$$

$$= \frac{6}{15.2} \textit{ equivalente a } \frac{28\,\%}{72\,\%}$$

A pesar de estas diferencias en reactividad, raras veces la cloración produce una preponderancia marcada de un isómero determinado. En casi todo alcano, como en los ejemplos estudiados, son más numerosos los hidrógenos menos reactivos, cuya menor reactividad se compensa con un factor de probabilidad mayor, con el resultado de que se obtienen cantidades apreciables de cada isómero.

Para la bromación se encuentra la misma secuencia de reactividad, 3° > 2° > 1°, pero con variaciones mucho mayores. A 127 °C, por ejemplo, la velocidad relativa por átomo de hidrógeno es de 1600 : 82 : 1. En este caso, las diferencias de reactividad son tan marcadas que prevalecen ampliamente sobre los factores de probabilidad.

3.22 Reactividades relativas de los alcanos en la halogenación

La mejor manera de medir las reactividades relativas de compuestos diferentes ante un mismo reactivo es por medio del **método de competencia**, ya que permite una comparación cuantitativa exacta en condiciones idénticas de reacción. Se mezclan cantidades equimolares de dos compuestos que van a ser comparados y se les hace reaccionar con una cantidad limitada de un reactivo determinado. Puesto que no hay suficiente reactivo para ambas sustancias, éstas compiten entre sí, y el análisis de los productos de la reacción indica qué compuesto consumió mayor proporción del agente, o sea, indica cuál es el más reactivo.

Si se hacen reaccionar cantidades equimolares de metano y etano con una pequeña cantidad de cloro, por ejemplo, se obtiene unas 400 veces más cloruro de etilo que de metilo, lo que demuestra que el etano es 400 veces más reactivo que el metano. Considerando el número de hidrógenos en las dos clases de moléculas, podemos apreciar que cada hidrógeno del etano es unas 270 veces más reactivo que cada hidrógeno del metano.

$$\underset{1}{CH_3Cl} \xleftarrow{CH_4} \underset{\text{luz, 25 °C}}{Cl_2} \xrightarrow{C_2H_6} \underset{400}{C_2H_5Cl}$$

Los resultados obtenidos en estudios similares con otros compuestos son compatibles con la siguiente generalización sencilla: *la reactividad de un hidrógeno depende principalmente de su tipo, y no del alcano al cual está unido*; por ejemplo, cada hidrógeno primario del propano puede separarse con la misma facilidad que cada hidrógeno primario del *n*-butano o isobutano; cada hidrógeno secundario del propano, tan fácilmente como los secundarios del *n*-butano o del *n*-pentano, etc.

Los hidrógenos del metano corresponden a un tipo especial y son aún menos reactivos que los primarios, como lo demuestra la competencia con el etano.

3.23 Facilidad de separación de átomos de hidrógeno. Energía de activación

Estamos en condiciones de resumir el efecto de la estructura sobre la halogenación de los alcanos del siguiente modo. El paso que controla la halogenación es la separación de hidrógeno por un átomo de halógeno:

$$R{-}H + X\cdot \longrightarrow H{-}X + R\cdot$$

La facilidad relativa de separación de los distintos tipos de átomos de hidrógeno es:

Facilidad de separación de átomos de hidrógeno $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > CH_4$

Esta secuencia es válida (a) para los diversos hidrógenos en un mismo alcano, por lo que controla la **orientación** de la reacción, y (b) para los hidrógenos de alcanos diferentes, por lo que controla las **reactividades relativas**.

Ya antes habíamos sacado la conclusión de que estas diferencias en la facilidad de separación —como la mayoría de las diferencias en la velocidad de reacciones íntimamente relacionadas (Sec. 2.19)— probablemente se deban a diferencias en la E_{act}. Los valores indicados en la tabla 3.5 se determinaron por estudios de halogenación a varias temperaturas (Sec. 2.18). En concordancia con nuestras conclusiones tentativas, la velocidad creciente de reacción para la serie metilo, 1°, 2°, 3° está en consonancia con una E_{act} decreciente. En la cloración, las diferencias en E_{act} y en velocidad son pequeñas; en la bromación, ambas son grandes.

Tabla 3.5 ENERGÍAS DE ACTIVACIÓN, KCAL/MOL

$$R{-}H + X\cdot \longrightarrow R\cdot + H{-}X$$

R	X = Cl	X = Br
CH_3	4	18
1°	1	13
2°	0.5	10
3°	0.1	7.5

Hemos visto (Sec. 2.18) que a mayor E_{act} de una reacción, tanto mayor es el aumento de velocidad que produce un incremento de la temperatura. Acabamos de comprobar que las diferencias en la velocidad de separación de hidrógenos primarios, secundarios y terciarios se deben a diferencias en la E_{act}. En consecuencia, predecimos que un aumento de temperatura debe acelerar más la separación de hidrógenos primarios (con E_{act} más alta) que la de hidrógenos terciarios (con E_{act} más baja), por lo que los tres tipos de hidrógeno debieran exhibir una reactividad más similar.

De hecho, este efecto nivelador ha sido observado: a medida que la temperatura se eleva, la velocidad relativa por átomo de hidrógeno cambia de 5.0 : 3.8 : 1.0 hacia 1 : 1 : 1. A temperaturas muy altas, virtualmente toda colisión tiene energía suficiente incluso para separar hidrógenos primarios. Por lo general es cierto que, *a medida que se eleva la temperatura, un reactivo dado se hace menos selectivo con respecto al lugar de ataque*; a la inversa, a medida que la temperatura disminuye, se hace más selectivo.

¿Cómo podemos explicar el efecto de la estructura sobre la facilidad de separación de átomos de hidrógeno? Puesto que esto es un asunto de E_{act}, debemos buscar nuestra respuesta, como siempre, en el estado de transición. Sin embargo, para hacerlo, debemos pasar nuestra atención de la separación del átomo de hidrógeno al radical en formación.

3.24 Estabilidad de radicales libres

En la tabla 1.2 (Sec. 1.14) hallamos las energías de disociación homolítica de los enlaces que unen átomos de hidrógeno a varios grupos. Estos son los valores ΔH de las reacciones siguientes:

$$CH_3{-}H \longrightarrow CH_3\cdot + H\cdot \qquad \Delta H = 104\ \text{kcal}$$

$$CH_3CH_2{-}H \longrightarrow CH_3CH_2\cdot + H\cdot \qquad \Delta H = 98$$

Un radical 1°

$$CH_3CH_2CH_2{-}H \longrightarrow CH_3CH_2CH_2\cdot + H\cdot \qquad \Delta H = 98$$

Un radical 1°

$$CH_3CH(H)CH_3 \longrightarrow CH_3\dot{C}HCH_3 + H\cdot \qquad \Delta H = 95$$

Un radical 2°

$$(CH_3)_2C(H)CH_3 \longrightarrow CH_3\dot{C}(CH_3)CH_3 + H\cdot \qquad \Delta H = 92$$

Un radical 3°

Por definición, la energía de disociación de enlace es la cantidad de energía requerida para convertir un mol de alcano en radicales y átomos de hidrógeno. Podemos apreciar que la energía requerida para la formación de los distintos tipos de radicales decrece en el orden: $CH_3\cdot > 1° > 2° > 3°$.

$$R{-}H \longrightarrow R\cdot + H\cdot \qquad \Delta H = \text{energía de disociación homolítica de enlace}$$

Si se necesita menos energía para formar un radical que otro, esto sólo puede significar que, *en relación con el alcano que lo origina*, un radical contiene menos energía que el otro, es decir, es *más estable* (véase Fig. 3.12).

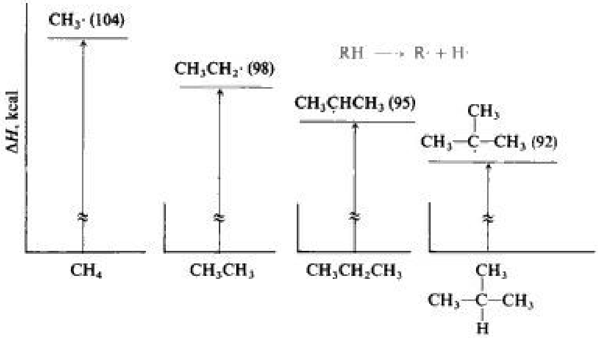


Fig. 3.12 Estabilidades relativas de radicales libres. (Gráficos alineados entre sí para simplificar la comparación.)

No intentamos comparar el contenido energético absoluto de los radicales metilo o etilo, por ejemplo; simplemente observamos que la diferencia en energía entre el metano y los radicales metilo es mayor que la diferencia entre el etano y los radicales etilo. *Cuando comparamos estabilidades relativas de radicales libres, debe entenderse que nuestro patrón para cada radical es el alcano del cual se deriva.* Como veremos, es precisamente ésta la clase de estabilidad que nos interesa.

Entonces, en relación con el alcano del cual se forma, el orden de estabilidad de los radicales libres es:

Estabilidad de radicales libres $\qquad 3° > 2° > 1° > CH_3\cdot$

3.25 Facilidad de formación de radicales libres

Volvamos a la halogenación de los alcanos. Vimos que la orientación y la reactividad (Sección 3.23) están gobernadas por la facilidad relativa con que se separan las diferentes clases de hidrógenos. Pero el hidrógeno que se separa y el radical que se forma pertenecen, por

definición, al mismo tipo. La separación de un hidrógeno primario genera un radical primario; la de uno secundario, un radical secundario, etc.; por ejemplo:

$$\underset{\text{Un hidrógeno 1°}}{CH_3CH_2CH_2{-}H} + Br\cdot \longrightarrow H{-}Br + \underset{\text{Un radical 1°}}{CH_3CH_2CH_2\cdot}$$

$$\underset{\text{Un hidrógeno 2°}}{CH_3\underset{H}{\underset{|}{C}}HCH_3} + Br\cdot \longrightarrow H{-}Br + \underset{\text{Un radical 2°}}{CH_3\dot{C}HCH_3}$$

$$\underset{\text{Un hidrógeno 3°}}{CH_3\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{H}{\underset{|}{C}}}}CH_3} + Br\cdot \longrightarrow H{-}Br + \underset{\text{Un radical 3°}}{CH_3\overset{CH_3}{\overset{|}{\dot{C}}}CH_3}$$

Si la separación de átomos de hidrógeno sigue el orden $3° > 2° > 1° > CH_4$, entonces la facilidad de formación de radicales libres debe seguir la misma secuencia:

Facilidad de formación de radicales libres $\quad 3° > 2° > 1° > CH_3\cdot$

Al ordenar los radicales libres de acuerdo con la facilidad de su formación, al mismo tiempo los hemos ordenado según su estabilidad. **Cuanto más estable sea un radical libre, más fácilmente se forma.**

Esta es una generalización muy útil. *En muchas reacciones con formación de radicales libres, la estabilidad de éstos parece dirigir la orientación y la reactividad.* La adición de átomos de bromo a los alquenos (Sec. 8.19), por ejemplo, es un tipo de reacción diferente a la *recién estudiada; sin embargo, en ella también se controla la orientación y reactividad por* la estabilidad de los radicales. (Aun en aquellos casos en que son importantes otros factores, o incluso dominantes —impedimento estérico, efectos polares—, es conveniente emplear la estabilidad de los radicales como punto de partida.)

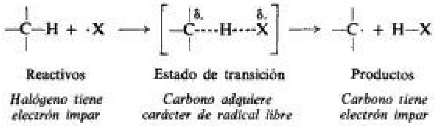
3.26 Estado de transición para la halogenación

¿Es razonable que el radical más estable se forme con mayor facilidad?

Ya hemos visto que las diferencias en las reactividades con átomos de halógeno se deben principalmente a diferencias en la E_{act}: cuanto más estable es el radical, menor es la E_{act} para su formación. A su vez, esto significa que cuanto mayor sea la estabilidad de radical, más estable será el estado de transición que conduce a su generación, midiéndose ambas estabilidades, como debe ser, por comparación con el mismo patrón: los reactivos. (*Recuérdese*: la E_{act} es la diferencia del contenido energético entre reactivos y estado de transición.)

El examen del estado de transición demuestra que esto es precisamente lo esperado. Como hemos visto antes (Sec. 2.23), el enlace hidrógeno-halógeno está formado parcialmente, mientras que el enlace carbono-hidrógeno está parcialmente escindido. El carácter de radical libre, adquirido por el grupo alquilo, depende del grado de ruptura de dicho enlace:

los factores que tienden a estabilizar al radical libre, también tienden a estabilizar al radical libre incipiente en el estado de transición.



Hemos visto que las estabilidades de radicales libres siguen la secuencia $3° > 2° > 1° > CH_3\cdot$. Por ejemplo, cierto factor (*deslocalización del electrón impar*, Sec. 10.11) hace que la diferencia de energía entre el isobutano y el radical *t*-butilo sea menor que entre el propano y el radical isopropilo. Es razonable que, en el estado de transición, este mismo factor haga que la diferencia energética entre el isobutano y el radical *t*-butilo *incipiente* sea menor que entre el propano y el radical isopropilo *incipiente* (Fig. 3.13).

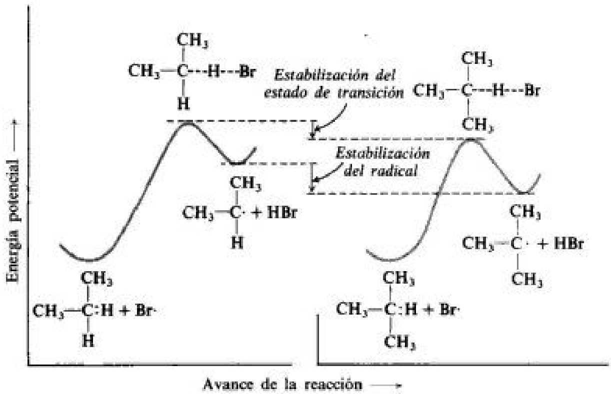


Fig. 3.13 Estructura molecular y reactividad: sustitución por radicales libres. La estabilidad del estado de transición es paralela a la estabilidad del radical: el radical más estable se forma más rápidamente. (Gráficos alineados entre sí para facilitar la comparación.)

3.27 Orientación y reactividad

En el estudio de la química orgánica, nos enfrentaremos con los problemas de orientación y reactividad del modo siguiente.

Ambos problemas implican la comparación de las velocidades de reacciones íntimamente relacionadas: en el caso de la orientación, se trata de reacciones en lugares diferentes del mismo compuesto; en el caso de la reactividad, de reacciones con compuestos diferen-

tes. Para procesos tan íntimamente ligados, las variaciones en velocidad se deben sobre todo a diferencias en la E_{act}, que, por definición, es la diferencia del contenido energético entre reactivos y estado de transición.

En consecuencia, examinaremos la estructura más probable para el estado de transición, para ver qué características estructurales afectan a su estabilidad sin afectar, al mismo tiempo y en igual magnitud, a la estabilidad de los reactivos, es decir, buscaremos factores que tienden a aumentar o disminuir la diferencia energética entre reactivos y estado de transición. Una vez establecidas las características estructurales que afectan a la E_{act}, compararemos los estados de transición para las reacciones cuya velocidad queremos cotejar: cuanto más estable es el estado de transición, más veloz es la reacción.

Tal como en el caso presente, en muchas reacciones con formación de radicales libres, si no en todas, el estado de transición difiere de los reactivos principalmente por el hecho de parecerse al producto. En consecuencia, es razonable que el factor que más afecta a la E_{act} sea el *carácter de radical* del estado de transición. Por tanto, concluimos que, cuanto más estable sea el radical, más estable será el estado de transición que conduce a él, y más rápidamente se generará el radical.

3.28 Reactividad y selectividad

En su ataque a los alcanos, el átomo de bromo es mucho más selectivo que el de cloro (con factores de velocidad relativa de 1600 : 82 : 1, comparados con 5.0 : 3.8 : 1); también es mucho menos reactivo que el átomo de cloro (frente al metano, por ejemplo, sólo 1/375 000 veces tan reactivo, como se vio en Sec. 2.19). Este es un ejemplo de una relación general: en un conjunto de reacciones similares, una sustancia es tanto ***más selectiva*** en su ataque, cuanto ***menos reactiva*** sea.

Para explicar esta relación, debemos recordar lo estudiado en la sección 2.24. Durante el proceso de ataque por el comparativamente poco reactivo átomo de bromo, el estado de transición se alcanza tarde en el proceso de la reacción, cuando el grupo alquilo ha desarrollado un carácter radical considerable, mientras que, en el caso del átomo de cloro muy reactivo, el estado de transición se alcanza pronto, cuando el grupo alquilo aún no ha desarrollado mucho carácter radical.

Bromación

$$R{-}H + Br\cdot \longrightarrow \left[\overset{\delta\cdot}{R}\cdots H\cdots\overset{\delta\cdot}{Br}\right] \longrightarrow R\cdot + H{-}Br$$

Baja reactividad; gran selectividad — Estado de transición: *Se alcanza tarde: mucho carácter radical*

Cloración

$$R{-}H + Cl\cdot \longrightarrow \left[\overset{\delta\cdot}{R}\cdots H\cdots\overset{\delta\cdot}{Cl}\right] \longrightarrow R\cdot + H{-}Cl$$

Alta reactividad; poca selectividad — Estado de transición: *Se alcanza pronto: poco carácter radical*

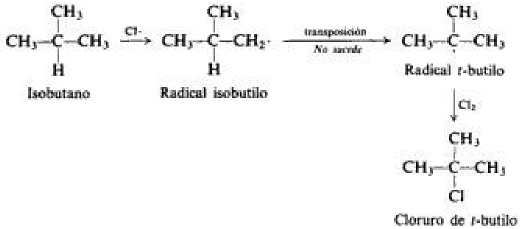
Ahora bien, entendemos que «selectividad» se refiere a las diferencias en velocidad de formación de los varios tipos de radicales libres; dijimos que el más estable se forma más rápido, porque el factor que lo estabiliza —la deslocalización del electrón impar (Sección 10.11)— también estabiliza al radical incipiente en el estado de transición. Si esto es así, quiere decir que cuanto más desarrollado se encuentre el carácter radical en el estado de transición, más efectiva será la deslocalización al estabilizar este último. Por ejemplo, el radical isopropilo es 3 kcal más estable que el *n*-propilo; si los radicales estuvieran *completamente* formados en el estado de transición, la diferencia en la E_{act} sería de 3 kcal. De hecho, en la bromación, esta diferencia es 3 kcal: dentro de los límites de error experimental, igual a la estabilización potencial máxima, lo que indica, como era de esperar, un considerable carácter radical. Por el contrario, en la cloración, la diferencia en la E_{act} es sólo 0.5 kcal, lo que indica muy poco carácter radical.

Para reacciones de otro tipo, se presenta una situación análoga. Cualquiera que sea el factor responsable de las diferencias en estabilidad entre un conjunto de estados de transición —deslocalización de un electrón impar, o acomodación de una carga positiva o negativa, o, quizá, un cambio en la aglomeración de los átomos— aquél operará con más efectividad cuando el estado de transición se encuentre más desarrollado, es decir, cuando la sustancia sea menos reactiva.

3.29 Ausencia de transposición en los radicales libres. Trazadores isotópicos

Nuestra interpretación de la orientación (Sec. 3.21) se basó en una suposición que aún no hemos justificado: que las cantidades relativas de halogenuros isómeros que encontramos en el producto reflejan la velocidad de formación de los diversos radicales a partir del alcano correspondiente. Del isobutano, por ejemplo, obtenemos dos veces más cloruro de isobutilo que de *t*-butilo, con lo que damos por sentado que, por separación de hidrógeno, los radicales isobutilo se forman dos veces más rápidamente que los *t*-butilo.

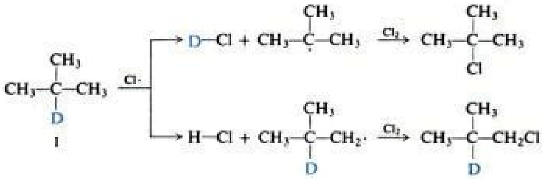
Sin embargo, ¿cómo sabemos en este caso que cada radical isobutilo que se forma da finalmente una molécula de cloruro de isobutilo? Supongamos que algunos de estos radicales cambiaran —por *transposición* de átomos— a radicales *t*-butilo, que reaccionarán luego con cloro para generar cloruro de *t*-butilo. Esta suposición no es tan descabellada como podríamos pensar por nuestro conocimiento actual. La duda a que da lugar es muy real; como veremos pronto, otra partícula reactiva intermediaria, el carbocatión, es muy propensa a la transposición: los iones menos estables se transforman fácilmente en más estables (Sección 5.23).



H. C. Brown (véase Sec. 17.11) y Glen Russell (ahora de la Universidad del Estado de Iowa) decidieron poner a prueba la posibilidad de transposición de radicales libres, y eligieron la cloración del isobutano como un buen ejemplo de prueba, debido a la gran diferencia de estabilidad entre los radicales *t*-butilo e isobutilo. Si efectivamente es posible la transposición de radicales libres, ciertamente debería suceder en este caso.

El problema se reduce a lo siguiente: ¿Conduce cada separación de hidrógeno primario a cloruro de isobutilo, y cada separación de hidrógeno terciario, a cloruro de *t*-butilo? Podríamos suponer que sería imposible saberlo, puesto que todos los átomos de hidrógeno son iguales; pero, ¿lo son efectivamente? En realidad, existen tres isótopos del hidrógeno: ^1H o *protio*, hidrógeno ordinario; ^2H o D, *deuterio*, hidrógeno pesado, y ^3H o T, *tritio*. La distribución natural del protio y deuterio está en la relación 5000:1. (El tritio, el isótopo inestable radiactivo, sólo se presenta en trazas, pero puede hacerse por bombardeo del ^6Li con neutrones.) Métodos modernos de separación de isótopos permiten la obtención de deuterio muy puro, a precios moderados, en forma de óxido de deuterio, o agua pesada, D_2O.

Brown y Russell prepararon el isobutano I marcado con deuterio,



luego lo cloraron fotoquímicamente y analizaron los productos, encontrando que la relación DCl:HCl (determinada con el espectrómetro de masas) era igual a la del cloruro de *t*-butilo: cloruro de isobutilo (dentro del margen de error experimental). Evidentemente, cada separación de hidrógeno terciario (*deuterio*) dio una molécula de cloruro de *t*-butilo y cada

Copyrighted image

El trabajo de Brown y Russell es sólo un ejemplo de cómo podemos adquirir un conocimiento de una reacción química, empleando compuestos marcados isotópicamente. Encontraremos muchos otros ejemplos en los que el empleo de isótopos, ya como *trazadores*, como en este caso, ya para la detección de *efectos isotópicos* (Sec. 7.17), nos da información acerca de mecanismos de reacción, que no podríamos obtener de ninguna otra forma.

Aparte del deuterio y del tritio, en química orgánica se utilizan a menudo otros isótopos que incluyen: ^{14}C, disponible como $^{14}CH_3OH$ y $Ba^{14}CO_3$; ^{18}O, como $H_2{}^{18}O$; ^{15}N, como $^{15}NH_3$, $^{15}NO_3{}^-$ y $^{15}NO_2{}^-$; ^{36}Cl, como cloro o cloruro; ^{131}I, como yoduro.

3.30 Combustión

La reacción de los alcanos con el oxígeno para formar dióxido de carbono, agua y —lo más importante— *calor*, es la principal reacción que se desarrolla en una máquina de combustión interna: su tremenda importancia práctica es evidente.

El mecanismo de esta reacción es muy complicado y aún no se conoce bien. Sin embargo, parece indudable que se trata de una reacción en cadena de radicales libres. Es un proceso exotérmico y, sin embargo, para su iniciación se requiere una temperatura muy elevada, como la de una llama. Como en la cloración, se necesita mucha energía para romper los enlaces que generan las partículas reactivas iniciales; una vez vencida esta barrera energética, los pasos siguientes, propagadores de la cadena, proceden sin dificultad y con la evolución de energía.

Un factor de compresión más elevado ha hecho el motor de gasolina más eficiente que los antiguos, pero ha creado, al mismo tiempo, un problema: en ciertas condiciones, la explosión suave de la mezcla combustible-aire es reemplazada en el cilindro por un **golpeteo** que reduce considerablemente la potencia del motor.

El problema del golpeteo ha sido resuelto en forma satisfactoria de dos modos: (a) por adecuada selección de los hidrocarburos que van a ser empleados como combustible, y (b) por adición de tetraetilplomo.

Experimentos con compuestos puros han demostrado que los hidrocarburos de estructuras diferentes difieren ampliamente en su tendencia al golpeteo. La tendencia antigolpe relativa de un combustible se denomina generalmente **índice de octano**. Se ha establecido una escala arbitraria que le asigna al *n*-heptano, que golpea muy fuerte, un índice de octano cero y

al 2,2,4-trimetilpentano («iso-octano») un indice 100. Hoy se dispone de combustibles con propiedades antigolpe superiores al «iso-octano».

La fracción de gasolina obtenida por destilación directa del petróleo (*straightrun*) se mejora por adición de compuestos de mayor índice de octano; a veces, incluso, es reemplazada por estos combustibles mejores. Por lo general, los alcanos ramificados, los alquenos y los hidrocarburos aromáticos tienen excelentes cualidades antigolpes y se producen a partir de los hidrocarburos del petróleo por medio del *cracking catalítico* (Sec. 3.31) y la *reformación catalítica* (Sec. 15.5). Los alcanos muy ramificados se sintetizan de alquenos y alcanos por *alquilación* (Sec. 8.17).

En 1922, T. C. Midgley, Jr., y T. A. Boyd (del Laboratorio de Investigaciones de General Motors) descubrieron que el índice de octano de un combustible puede mejorarse considerablemente si se agrega una pequeña cantidad de tetraetilplomo, $(C_2H_5)_4Pb$. La gasolina así tratada se denomina gasolina *etílica* o gasolina *emplomada*. Cerca de 50 años de investigación han probado, finalmente, que el tetraetilplomo probablemente funcione produciendo partículas minúsculas de óxidos de plomo, sobre cuyas superficies se interrumpen ciertas cadenas de reacciones.

Aparte del dióxido de carbono y el agua, el motor de gasolina descarga a la atmósfera otras sustancias, que son formadoras de contaminación o claramente venenosas: hidrocarburos no quemados, monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno y, de la gasolina emplomada, varios compuestos de plomo —en Estados Unidos, cientos de toneladas de plomo al día—. La inquietud pública creciente en torno a estos contaminantes ha causado una pequeña revolución en las industrias del petróleo y del automóvil. Se están desarrollando *convertidores* para limpiar las emisiones de los escapes, bien por oxidación catalítica de hidrocarburos y monóxido de carbono, o por degradación de óxidos de nitrógeno en nitrógeno y oxígeno; pero la mayoría de estos catalizadores de oxidación contienen platino, que es envenenado por el plomo. Se ha pensado en eliminar el plomo de la gasolina, no en principio con el fin de reducir la contaminación plúmbica, sino para permitir que funcionen los convertidores. Esto ha resucitado, a su vez, el problema del golpeteo, que se está enfrentando de dos formas: (a) reduciendo el factor de compresión de los motores de los nuevos automóviles, y (b) aumentando el índice de octano de la gasolina por cambios en su composición de hidrocarburos, con adición de aromáticos y mayor uso de la isomerización (Sec. 3.13).

3.31 Pirólisis: *cracking*

La descomposición de una sustancia por la sola acción del calor, se denomina **pirólisis** (del griego: *pyr*, «fuego», y *lysis*, «pérdida»), lo que los químicos entienden por «descomposición por el calor»; compárese con *hidrólisis*, «descomposición por el agua».

La pirólisis de alcanos, en particular en lo que concierne al petróleo, se conoce como **cracking**. En el *cracking térmico*, los alcanos simplemente se hacen pasar por una cámara calentada a temperatura elevada: los alcanos pesados se convierten en alquenos, alcanos livianos y algo de hidrógeno. Este proceso produce predominantemente etileno (C_2H_4), junto con otras moléculas pequeñas. En una modificación, llamada *cracking al vapor*, se mezclan los hidrocarburos con vapor, se calientan a 700-900 °C por fracción de segundo y se enfrían rápidamente. Este proceso está adquiriendo importancia creciente en la producción de hidrocarburos para síntesis, incluyendo etileno, propileno, butadieno, isopreno y ciclopentadieno. Otra fuente de hidrocarburos menores es el *hidrocracking*, que se desarrolla en presencia de hidrógeno a presión alta y a temperaturas mucho más bajas (250-450 °C).

Los alquenos de bajo peso molecular obtenidos por estos procedimientos pirolíticos

pueden separarse y purificarse, y son las materias primas más importantes para la síntesis a gran escala de compuestos alifáticos.

Sin embargo, la mayor parte de la pirólisis va dirigida a la producción de combustibles y no a la producción de materias primas, siendo para aquéllos el proceso más importante el *cracking catalítico*. Fracciones más pesadas del petróleo (típicamente, gasóleo) se ponen en contacto con un catalizador de sílice-alúmina finamente dividido a 450-550 °C, y bajo una ligera presión. Este proceso no sólo aumenta la producción de gasolina, rompiendo moléculas grandes en otras más pequeñas, sino que también mejora su calidad: el método involucra carbocationes (Sec. 5.17) y genera alcanos y alquenos con las estructuras altamente ramificadas que se desean para la gasolina.

Por medio del proceso de *alquilación* (Sec. 8.17), algunos de los alcanos menores y los alquenos se convierten en combustibles sintéticos de alto octanaje.

Finalmente, se convierten cantidades enormes de hidrocarburos alifáticos del petróleo en hidrocarburos aromáticos, por medio del proceso de *reformación catalítica* (Sec. 15.5), que no sólo se emplean como combustibles de calidad superior, sino, también, como materias primas para síntesis de la mayoría de los compuestos aromáticos (Cap. 13).

3.32 Determinación de la estructura

En química orgánica, una de las tareas más comunes e importantes es determinar la fórmula estructural de un compuesto recién sintetizado o aislado de una fuente natural.

La sustancia pertenecerá a uno de dos grupos, aunque en un comienzo probablemente no sabremos a *cuál* de ellos: puede tratarse (a) de un compuesto descrito previamente, el cual debemos identificar, o (b) de un material nuevo, cuya estructura debemos determinar.

Si el compuesto ya ha sido localizado por algún químico, que ya ha determinado su estructura, entonces se encontrará una descripción de sus propiedades en la bibliografía química, junto con las pruebas que sirvieron de base para asignarle la estructura. En tal caso, sólo se necesita demostrar que nuestra sustancia es idéntica a la ya descrita.

Por el contrario, si nuestro compuesto es nuevo y no ha sido descrito antes, deberemos desarrollar una prueba estructural mucho más elaborada.

Veamos —por ahora de una forma general y luego en más detalle— cómo atacaríamos este problema. Tenemos un matraz lleno de un gas, unos pocos mililitros de un líquido o un montoncito minúsculo de cristales. Debemos hallar respuesta a la pregunta: *¿qué es?*

En primer lugar, purificamos la sustancia y determinamos sus propiedades físicas: puntos de fusión y ebullición, índice de refracción, solubilidad en varios disolventes. En un laboratorio moderno, mediríamos varios espectros del compuesto (Cap. 16), en particular, el infrarrojo y el de RMN; de hecho, debido al gran caudal de información que puede obtenerse de este modo, el examen espectroscópico suele ser el primer trabajo después de la purificación. El espectro de masas nos daría un peso molecular muy preciso. Cada vez es más frecuente determinar la estructura del modo más directo posible: mediante el análisis con rayos X, que puede indicar la distribución precisa de los átomos en una molécula.

Realizaríamos un análisis cualitativo elemental para ver qué elementos están presentes (Sec. 2.26). Podríamos seguir con un análisis cuantitativo, con el que, combinado con el peso molecular, obtendríamos una fórmula molecular (Sec. 2.27); ciertamente haríamos esto, si sospecháramos la presencia de una sustancia nueva.

A continuación, estudiamos sistemáticamente el comportamiento del compuesto frente a ciertos reactivos, lo que, combinado con el análisis elemental, las propiedades de solubilidad y los espectros, nos permite *caracterizar* la sustancia, es decir, decidir a qué familia pertenece.

Por ejemplo, podríamos encontrar que se trata de un alcano, un alqueno, un aldehído o un éster.

La pregunta siguiente es: ¿de *qué* alcano se trata? o ¿de qué alqueno, aldehído o éster? Para encontrar la respuesta, nos dirigimos primero a la literatura química y buscamos datos de compuestos que pertenezcan a la misma familia de nuestro desconocido.

Si encontramos descrito uno que tenga las mismas propiedades físicas que la sustancia desconocida, las probabilidades de que ambas sean idénticas, son buenas. Para confirmarlo, generalmente convertimos la desconocida por medio de una reacción química en un nuevo compuesto, llamado **derivado**, y demostramos que este derivado es idéntico al producto obtenido en la misma forma del compuesto previamente descrito.

Por el contrario, si no encontramos la descripción de una sustancia cuyas propiedades físicas sean idénticas a las de nuestra sustancia, nos enfrentamos con una difícil tarea: tenemos un compuesto nuevo y debemos comprobar su estructura. Podemos realizar una *degradación*, o sea, desmenuzar la molécula, identificar los fragmentos y deducir cuál debe haber sido la estructura. Para confirmar toda prueba estructural, intentamos *sintetizar* la sustancia desconocida por un método que no deje dudas acerca de su estructura.

En el capítulo 16, y una vez que nos hayamos con más aspectos de las estructuras orgánicas, veremos cómo encaja la espectroscopia en el procedimiento general descrito antes.

3.33 Análisis de los alcanos

Un compuesto desconocido se caracteriza como alcano por pruebas negativas.

El análisis elemental cualitativo de un alcano da resultados negativos para todos los elementos, excepto el carbono y el hidrógeno. Una combustión cuantitativa, si se efectúa, demuestra la ausencia de oxígeno; junto con una determinación del peso molecular, la combustión da la fórmula molecular, C_nH_{2n+2}, que corresponde a un alcano.

Un alcano no sólo es insoluble en agua, sino también en ácidos y bases diluidos, y en ácido sulfúrico concentrado. (Como veremos, la mayoría de los compuestos orgánicos se disuelven en uno o más de estos disolventes.)

Un alcano es inerte frente a la mayoría de los reactivos químicos. Su espectro infrarrojo carece de las bandas de absorción características de los grupos atómicos presentes en otras familias de sustancias orgánicas (como OH, C=O, C=C, etcétera).

Una vez que el compuesto ha sido identificado como alcano, aún falta la segunda parte del problema: descubrir *qué* alcano es.

Partiendo de sus propiedades físicas —puntos de ebullición y fusión, densidad, índice de refracción, espectros infrarrojo y de masas, que son los más confiables— puede ser identificado como un alcano previamente descrito y de estructura conocida.

Si resulta ser un alcano nuevo, la comprobación estructural puede ser tarea difícil. La combustión y determinación del peso molecular dan su fórmula molecular. Sus espectros infrarrojos y de RMN dan pistas sobre la disposición de sus átomos. (Para compuestos como los alcanos, puede resultar necesario apoyarse fuertemente en la difracción de rayos X y la espectrometría de masas.)

La comprobación final está en la síntesis del compuesto desconocido por un método que sólo puede conducir a la estructura específica asignada.

(El análisis espectroscópico de los alcanos se estudia en el Cap. 16.)

PROBLEMAS

1. Dése la fórmula estructural de:

(a) 2,2,3,3-tetrametilpentano
(b) 2,3-dimetilbutano
(c) 3,4,4,5-tetrametilheptano
(d) 4-etil-3,4-dimetilheptano
(e) 4-etil-2,4-dimetilheptano
(f) 2,5-dimetilhexano
(g) 3-etil-2-metilpentano
(h) 2,2,4-trimetilpentano
(i) 3-cloro-2-metilpentano
(j) 1,2-dibromo-2-metilpropano

2. Escríbase la fórmula estructural y dése el nombre IUPAC de:

(a) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_3$
(b) $CH_3CBr_2CH_3$
(c) $CH_3CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$
(d) $(C_2H_5)_2C(CH_3)CH_2CH_3$
(e) $CH_3CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)_2$
(f) $CH_3CH_2CHCH_2CHCH_2CH_3$ (con CH_3 en el primer CH y $CH_2CH_2CH_3$ en el segundo CH)
(g) $(CH_3)_3CCH_2C(CH_3)_3$
(h) $(CH_3)_2CClCH(CH_3)_2$
(i) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH(C_2H_5)_2$
(j) $(CH_3)_2CHCH(CH_3)CH_2C(C_2H_5)_2CH_3$
(k) $(CH_3)_2CHC(C_2H_5)_2CH_2CH_2CH_3$
(l) $CH_3CH_2CHCH_2CHCHCH_3$ (con CH_3 en el primer CH; $CH_2CH_2CH_3$ en el segundo CH; CH_3 en el tercer CH)

3. Escójase un compuesto del problema 1 ó 2 que tenga: (a) ningún hidrógeno terciario; (b) un hidrógeno terciario; (c) dos hidrógenos terciarios; (d) ningún hidrógeno secundario; (e) dos hidrógenos secundarios; (f) la mitad de hidrógenos secundarios que primarios.

4. Escójase un compuesto (de haberlo) del problema 1 ó 2 que tenga:

(a) un grupo isopropilo
(b) dos grupos isopropilo
(c) un grupo isobutilo
(d) dos grupos isobutilo
(e) un grupo *sec*-butilo
(f) dos grupos *sec*-butilo
(g) un grupo *t*-butilo
(h) dos grupos *t*-butilo
(i) un grupo isopropilo y uno *sec*-butilo
(j) un grupo *t*-butilo y uno isobutilo
(k) un grupo metilo, un etilo, un *n*-propilo y un *sec*-butilo

5. ¿Qué alcano o alcanos de peso molecular 86 tienen: (a) dos derivados monobromados, (b) tres, (c) cuatro, (d) cinco? (e) ¿Cuántos dibromoderivados tiene el alcano de (a)? (f) Nómbrense los derivados monobromados en (a).

6. ¿Cuántos derivados mono, di y triclorados son posibles para el ciclopentano? (Estructura dada en Sec. 12.2.)

7. Ordénense los siguientes hidrocarburos de acuerdo con sus puntos de ebullición decrecientes (es decir, el que hierve a la temperatura más elevada, a la cabeza; el que hierve a la más baja, al final), sin referirse a tablas:

(a) 3,3-dimetilpentano
(b) *n*-heptano
(c) 2-metilheptano
(d) *n*-pentano
(e) 2-metilhexano

8. Escríbanse ecuaciones balanceadas para las siguientes reacciones, y nómbrense todos los productos orgánicos:

(a) bromuro de isobutilo + Mg/éter
(b) bromuro de *t*-butilo + Mg/éter
(c) producto de (a) + H_2O
(d) producto de (b) + H_2O
(e) producto de (a) + D_2O
(f) cloruro de *sec*-butilo + Li, luego CuI
(g) producto de (f) + bromuro de etilo

9. Escríbanse ecuaciones para la preparación del *n*-butano a partir de:
(a) bromuro de *n*-butilo
(b) bromuro de *sec*-butilo
(c) cloruro de etilo
(d) 1-buteno, $CH_3CH_2CH{=}CH_2$
(e) 2-buteno, $CH_3CH{=}CHCH_3$

10. Escríbanse estructuras para todos los productos que pueden obtenerse por monocloración a temperatura ambiente de:
(a) *n*-hexano
(b) isohexano
(c) 2,2,4-trimetilpentano
(d) 2,2-dimetilbutano

11. Pronostíquense las proporciones de productos del problema anterior.

12. (a) Un método importante para hacer alcoholes es la reacción de un aldehido con un reactivo de Grignard. ¿Por qué debe secarse escrupulosamente el aldehido antes de agregarlo al reactivo de Grignard? (b) ¿Por qué no se prepararía un reactivo de Grignard a partir de $BrCH_2CH_2OH$?

13. Basándose en las fuerzas de enlace de la tabla 1.2 (Sec. 1.14), agréguense los siguientes radicales libres a la secuencia de estabilidades de la sección 3.24:
(a) *vinilo*, $H_2C{=}CH\cdot$
(b) *alilo*, $H_2C{=}CHCH_2\cdot$
(c) *bencilo*, $C_6H_5CH_2\cdot$
Verifíquese la respuesta en la sección 15.15.

14. Basándose en la respuesta del problema 13, pronostíquese cómo encajarían los siguientes productos en la secuencia (Sec. 3.23) que indica la facilidad de separación de átomos de hidrógeno:
(a) hidrógeno *vinílico*, $H_2C{=}CH{-}H$
(b) hidrógeno *alílico*, $H_2C{=}CHCH_2{-}H$
(c) hidrógeno *bencílico*, $C_6H_5CH_2{-}H$
Verifíquese la respuesta con los hechos expuestos en las secciones 10.3 y 15.14.

15. La cloración con radicales libres, *tanto* del bromuro de *n*-propilo, *como* del bromuro de isopropilo, da 1-bromo-2-cloropropano, y la de los bromuros de iso y *t*-butilo, da 1-bromo-2-cloro-2-metilpropano. ¿Qué parece suceder? ¿Hay alguna pauta en este comportamiento?

16. (a) Si un cohete fuese cargado con queroseno y oxígeno líquido, ¿qué peso de oxígeno se necesitaría por cada litro de queroseno? (Supóngase que el queroseno tiene una composición promedio de n-$C_{14}H_{30}$.) (b) ¿Cuánto calor se liberaría en la combustión de un litro de queroseno? (Supóngase 157 kcal/mol por cada grupo $-CH_2-$ y 186 kcal/mol por cada $-CH_3$.) (c) Si llegase a ser posible cargar un cohete con átomos libres de hidrógeno, ¿qué peso de combustible se necesitaría para producir el mismo calor que un litro de queroseno con el oxígeno correspondiente? (Supóngase que el único producto es H_2.)

17. ¿Por qué dos métodos cuantitativos se podría comprobar si un producto aislado de la cloración del propano es un mono o un dicloroderivado del propano? Indíquese exactamente qué resultados cabe esperar en cada uno de los métodos.

18. Fundamentándose en ciertas pruebas que incluyen su espectro infrarrojo, se sospecha que un compuesto desconocido, de fórmula $C_{10}H_{22}$, es 2,7-dimetiloctano. ¿Cómo se podría confirmar o desechar esta estructura asignada tentativamente?

19. (a) Se agrega una solución de una cantidad desconocida de alcohol metílico (CH_3OH) en *n*-octano a buena cantidad de yoduro de metilmagnesio disuelto en el disolvente de alto punto de ebullición *n*-butiléter. Se desprende un gas que se recoge y cuyo volumen se mide, resultando 1.04 ml (corregidos a TPN). ¿Qué gas es y cómo se forma? ¿Qué peso de alcohol metílico se agregó al reactivo de Grignard?

(b) Se agrega una muestra de 4.12 mg de un alcohol desconocido, ROH, a yoduro de metilmagnesio, como antes; se desprenden 1.56 ml de gas (corregidos a TPN). ¿Cuál es el peso molecular del alcohol? Sugiérase una estructura, o estructuras, posible para el alcohol.

(c) Una muestra de 1.79 mg de un compuesto de peso molecular de alrededor de 90, dio 1.34 ml del gas (corregidos a TPN). ¿Cuántos «hidrógenos activos» (es decir, ácidos) hay por molécula?

Suponiendo que todos ellos se encuentran en grupos —OH, sugiérase una estructura para el alcohol. (Este es un ejemplo de la *determinación de hidrógenos activos según Zerewitinoff*.)

20. (a) El peróxido de *t*-butilo es un liquido estable de fácil manejo que sirve de fuente apropiada de radicales libres:

$$(CH_3)_3CO{-}OC(CH_3)_3 \xrightarrow[\text{o luz}]{130\,^{\circ}C} 2(CH_3)_3CO\cdot$$

Una mezcla de isobutano y CCl_4 es bastante estable a 130-140 °C. Si se agrega una pequeña cantidad de peróxido de *t*-butilo, se produce una reacción que da (principalmente) cloruro de *t*-butilo y cloroformo. También se aísla una pequeña cantidad de alcohol *t*-butílico [$(CH_3)_3COH$, equivalente al peróxido empleado]. Escríbanse todos los pasos de un mecanismo que sea probable para esta reacción.

(b) Por irradiación con luz ultravioleta, o en presencia de una pequeña cantidad de peróxidos, el hipoclorito de *t*-butilo, $(CH_3)_3C{-}O{-}Cl$, reacciona con alcanos para formar cloruros de alquilo y alcohol *t*-butílico en cantidades equimolares. Descríbanse todos los pasos de un mecanismo probable para esta reacción.

4

Estereoquímica I. Estereoisómeros

4.1 Estereoquímica y estereoisomería

La ciencia de la química orgánica, como hemos dicho, se basa en la relación entre estructura molecular y propiedades. Aquella parte de la ciencia que se ocupa de la estructura *en tres dimensiones* se denomina **estereoquímica** (del griego *stereos,* «sólido»).

Un aspecto de la estereoquímica es la *estereoisomería.* Recordemos que los isómeros son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular.

La clase particular de isómeros que sólo se diferencian por la orientación espacial de su átomos (pero que son iguales entre sí en cuanto a qué átomos están unidos a cuáles otros) se llama **estereoisómeros**.

Existen pares estereoisómeros que se diferencian tan poco estructuralmente —y, por consiguiente, en sus propiedades— que de todas las mediciones físicas que podamos efectuar, solamente una, que requiere de un instrumento especial y de un tipo excepcional de luz, puede distinguirlos. Sin embargo, a pesar de su gran similitud, la existencia de tales isómeros nos proporciona una de nuestras sondas más sensibles para la exploración de mecanismos de reacciones químicas; muy a menudo, se selecciona uno de estos isómeros para un estudio, no porque sea diferente de los compuestos ordinarios en su química tridimensional, sino porque puede revelar lo que las sustancias corrientes ocultan y, nuevamente, a pesar de su gran semejanza, un isómero de tal pareja puede servir de alimento nutriente, como antibiótico o como un poderoso estimulante cardiaco, mientras que el otro puede ser inútil.

Ya hemos comenzado nuestro estudio de la rama de la estereoquímica llamada *análisis*

conformacional (Secs. 3.3 y 3.5). En este capítulo aprenderemos a pronosticar la existencia de la clase de estereoisómeros conocidos como *enantiómeros* y *diastereómeros*, a representar y designar sus estructuras y, en forma general, a comparar sus propiedades. Luego, en la parte final del capítulo, se destacará lo que estos isómeros *son*, cómo se forman, qué hacen y qué nos pueden revelar. Pero la estereoquímica está omnipresente en la química orgánica, por lo que volveremos a ella una y otra vez a lo largo del libro, tanto para añadir a nuestros conocimientos los conceptos fundamentales de la estereoquímica, como para utilizarla, con el fin de comprender mejor lo que sucede en las reacciones químicas.

4.2 Número de isómeros y carbono tetraédrico

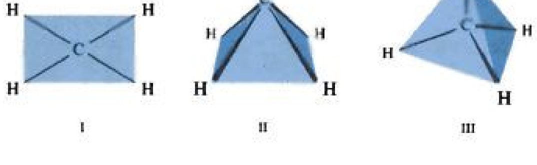
Comencemos el estudio de la estereoquímica con el metano y algunos productos de sustitución sencillos. Todo compuesto, por complejo que sea, que tenga carbono unido a otros cuatro átomos, puede ser considerado como un derivado del metano; y todo lo que aprendamos acerca de la forma de su molécula puede ser aplicado a formas de moléculas mucho más complejas.

La espectroscopia, las difracciones de rayos X y la electrónica muestran que cuando los enlaces del carbono están unidos a otros cuatro átomos, sus enlaces están dirigidos hacia los vértices de un tetraedro. Sin embargo, ya en 1874, muchos años antes de que fuera posible la determinación directa de la estructura molecular, J. H. van't Hoff (todavía estudiante de la Universidad de Utrecht), y por otra parte, J. A. LeBel, propusieron el átomo de carbono tetraédrico. Su proposición se basaba en la prueba del **número de isómeros**.

Para cualquier átomo Y, *nunca se ha encontrado más de una sustancia de fórmula* CH_3Y: la cloración del metano solamente da un compuesto de fórmula CH_3Cl; la bromación da un solo CH_3Br. Análogamente, sólo se conoce un CH_3F y un solo CH_3I; es más, lo mismo es cierto si Y no sólo representa un átomo, sino a un grupo de ellos (al menos que el grupo sea tan complicado que genere isomería por sí mismo): solamente existe un CH_3OH, un solo CH_3COOH, un solo CH_3SO_3H.

¿Qué sugiere esto en cuanto a la distribución de los átomos del metano? Sugiere que todos los hidrógenos del metano son equivalentes, de modo que la sustitución de cualquiera de ellos da origen al mismo producto; si no lo fueran, la sustitución de uno daría un producto distinto que la sustitución de otro, con lo que se obtendrían compuestos isómeros de sustitución.

¿En qué forma pueden ordenarse los átomos del metano, para que los cuatro hidrógenos resulten equivalentes? Hay tres arreglos posibles: (a) uno *plano* (I), en el que el carbono se encuentra en el centro de un rectángulo (o cuadrado) y un hidrógeno en cada vértice; (b) una distribución *piramidal* (II), con el carbono en el ápice de una pirámide y un hidrógeno en cada vértice de una base cuadrada; (c) un arreglo *tetraédrico* (III), con el carbono en el centro de un tetraedro y un hidrógeno en cada uno de sus vértices.



I II III

¿Cómo podemos saber que cada uno de estos ordenamientos sólo puede dar origen a una sustancia de fórmula CH_3Y? Como siempre, cuando se trata de este tipo de problemas, la respuesta se encuentra al usar modelos moleculares. (Pueden emplearse bolitas de goma y palillos para confeccionar estructuras como I y II, para las que no valen los ángulos de enlace de los modelos moleculares corrientes.) Por ejemplo, construimos dos modelos idénticos de I. Supongamos que en uno de ellos reemplazamos el H superior por un átomo Y diferente, representado por una bolita de color distinto; en el otro sustituimos, digamos, el H inferior derecho. A continuación, probamos si los modelos resultantes son *superponibles*; es decir, vemos si podemos hacerlos coincidir en todas sus partes, para lo que se permite toda manipulación, excepto doblar o quebrar enlaces. Si ambos son superponibles, simplemente representan dos moléculas del mismo compuesto; si no lo son, representan moléculas de compuestos diferentes, que son *isómeros* por definición (Sec. 1.24), puesto que tienen la misma fórmula molecular. Cualquiera que sea el hidrógeno que reemplacemos en I (o en II o en III), siempre obtenemos la misma estructura. Para cualquier arreglo diferente al de estos tres, obtendríamos más de una estructura.

En lo que concierne a compuestos de fórmula CH_2Y_2, la prueba del número de isómeros

Para todo átomo Y *y todo átomo* Z, *solamente se conoce una sustancia de fórmula* CH_2YZ; por ejemplo, la halogenación del metano da sólo un compuesto de fórmula CH_2Cl_2, un solo CH_2Br_2 y un solo CH_2ClBr.

De las tres posibles estructuras del metano, solamente la tetraédrica es concordante con estas pruebas.

Así, para el metano sólo la estructura tetraédrica concuerda con la prueba del número de isómeros. Es cierto que esta evidencia es negativa; puede argumentarse que existen isómeros que nunca han sido aislados o detectados sencillamente, porque las técnicas experimentales no son suficientemente buenas; pero, como ya se ha dicho, todo compuesto que tiene carbono unido a otros cuatro átomos puede considerarse como un derivado del metano; en la preparación de cientos de miles de sustancias de este tipo, el número de isómeros obtenidos siempre ha concordado con el concepto del átomo de carbono tetraédrico.

Hay evidencia positiva adicional para el carbono tetraédrico: el descubrimiento del tipo preciso de isómeros —*enantiómeros*— vaticinado para compuestos de fórmula CWXYZ. La existencia de enantiómeros fue lo que convenció a Van't Hoff y LeBel de que el carbono es tetraédrico; pero para comprender lo que son los enantiómeros, debemos conocer previamente la propiedad llamada *actividad óptica*.

4.3 Actividad óptica. Luz polarizada en un plano

La luz posee ciertas propiedades que se comprenden mejor si se considera como un fenómeno ondulatorio, cuyas vibraciones son perpendiculares a la dirección de su desplazamiento. Hay un número infinito de planos que pasan por la línea de propagación y la luz ordinaria vibra en todos estos planos. Consideremos que se está mirando de frente una linterna, la figura 4.1 muestra esquemáticamente el tipo de vibraciones que tienen lugar, todas ellas perpendiculares a una línea entre nuestros ojos y el papel (linterna). **La luz polarizada en un plano** *es luz cuyas vibraciones ocurren en uno solo de los planos posibles.* La luz ordinaria se convierte en polarizada haciéndola pasar a través de una lente hecha del material conocido como Polaroid o, más tradicional, por trozos de *calcita* (una forma cristalina particular del $CaCO_3$), dispuestos de forma que constituyen lo que se conoce como un *prisma de Nicol.*

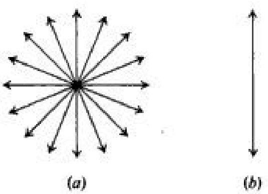


Fig. 4.1 Representación esquemática de (*a*) luz ordinaria y (*b*) luz polarizada en un plano. La luz se propaga perpendicularmente a la página; las vibraciones están en el plano de la página.

Una **sustancia ópticamente activa** *es la que rota el plano de la luz polarizada.* Cuando se hace pasar luz polarizada, vibrando en un plano determinado, por una sustancia ópticamente activa, emerge vibrando en un plano diferente.

4.4 El polarímetro

¿Cómo puede detectarse esta rotación del plano de la luz polarizada, esta actividad óptica? Se detecta y mide por medio de un instrumento llamado **polarímetro**, representado esquemáticamente en la figura 4.2. Consta de una fuente luminosa, dos lentes (Polaroid o Nicol), y entre ellas un tubo portador de la sustancia que se va a examinar para determinar su actividad óptica. La disposición de estas piezas es tal que la luz pasa por una de las lentes (*polarizador*), luego por el tubo, después por la segunda lente (*analizador*), y finalmente llega al ojo. Si el tubo está vacío, observamos que el máximo de luz alcanza al ojo cuando la disposición de ambas lentes es tal que dejan pasar luz que vibra en el mismo plano. Si rotamos la lente más cercana al ojo, por ejemplo, observamos que la luz se amortigua y alcanza un mínimo cuando la lente está perpendicular a su posición original.

Ajustamos las lentes de modo que pase el máximo de luz. (En la práctica, es más fácil detectar un mínimo que un máximo; el principio es el mismo.) Luego colocamos en el tubo la muestra que se desea analizar. Si la sustancia no afecta al plano de polarización, la transmisión lumínica sigue siendo máxima, y se dice que el compuesto es **ópticamente inactivo**. En cambio, si la sustancia desvía el plano de polarización, debe rotarse la lente más cercana al ojo para ajustarla al nuevo plano, si se quiere que la transmisión lumínica sea otra vez máxima; se dice que el compuesto es **ópticamente activo**. Si la rotación del plano y, por consiguiente, el giro de la lente es hacia la derecha (en el sentido de las manecillas del reloj),

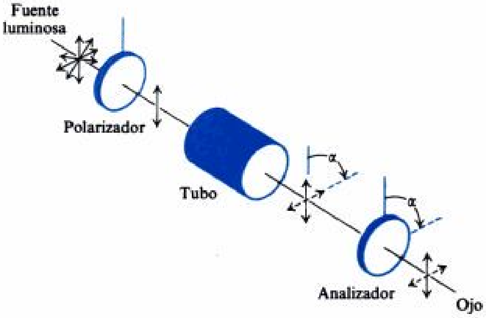


Fig. 4.2 Representación esquemática de un polarímetro. Líneas sólidas: antes de la rotación. Líneas de puntos: después de la rotación. α es el ángulo de rotación.

la sustancia, es **dextrógira** (del latín *dexter*, «derecho»); si la rotación es hacia la izquierda (contraria a las manecillas del reloj), es **levógira** (del latín *laevus*, «izquierdo»).

No sólo podemos determinar que el compuesto ha girado el plano y en qué dirección, sino también la *magnitud* del giro, que es simplemente el número de grados que debemos rotar la lente para ajustarla a la luz. Se emplean los símbolos + y − para indicar giros a derecha e izquierda, respectivamente.

El ácido láctico (Sec. 4.7), que se extrae del tejido muscular, gira la luz hacia la derecha, por lo que se conoce como ácido láctico *dextrógiro*, o ácido (+)-láctico. El 2-metil-1-butanol que se obtiene del aceite de fusel (subproducto de la fermentación del almidón a alcohol etílico), desvía la luz hacia la izquierda, por lo que se le conoce como 2-metil-1-butanol *levógiro*, o (−)-2-metil-1-butanol.

4.5 Rotación específica

Puesto que la rotación óptica del tipo que nos interesa es causada por moléculas individuales del compuesto activo, *la magnitud de la rotación depende de cuántas moléculas sean interceptadas por la luz a su paso por el tubo.*

En un tubo de 20 cm de largo, la luz se topará con el doble de moléculas que en uno de sólo 10 cm, por lo que la rotación también será doble. Si el compuesto activo se halla en solución, la cantidad de moléculas con que se encuentra la luz depende de la concentración. Para un tubo de longitud dada, la luz interceptará dos veces más moléculas en una solución de 2 g por 100 ml de disolvente que en una con 1 g por 100 ml de disolvente, por lo que la rotación será doble. Si se consideran la longitud del tubo y la concentración, resulta que la magnitud del giro, además de su sentido, es una característica de cada compuesto activo individual.

Rotación específica es el número observado de grados de rotación si se emplea un tubo de 1 dm (10 cm) de largo y si el compuesto examinado está presente en la cantidad de 1 g/ml.

Para tubos de otras longitudes y concentraciones diferentes, se calcula por medio de la ecuación

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l \times d}$$

$$\text{rotación específica} = \frac{\text{rotación observada (grados)}}{\text{largo (dm)} \times \text{g/ml}},$$

donde *d* representa la densidad de un líquido puro o la concentración de una solución.

La rotación específica es una propiedad tan característica de un compuesto como lo es sus puntos de fusión y ebullición, su densidad o su índice de refracción. Así, la rotación específica del 2-metil-1-butanol obtenido del aceite de fusel es

$$[\alpha]_D^{20} = -5.90°$$

Aquí, 20 corresponde a la temperatura y D a la longitud de onda de la luz empleada en la medición (línea D del sodio, 5893 Å).

4.6 Enantiomería: el descubrimiento

La actividad óptica recién descrita fue descubierta en 1815 en el Collège de France por el físico Jean-Baptiste Biot.

En 1848, en la Ecole Normale de Paris, el químico Louis Pasteur hizo un conjunto de observaciones que pocos años más tarde le condujeron a formular una proposición que es la base de la estereoquímica. Pasteur, en aquella época, aún hombre joven, había llegado a la Ecole Normale del Colegio Real de Besançon (en el que recibió su *baccalauréat ès sciences* con calificación de *mediocre* en química) recién doctorado en ciencias. Para adquirir alguna experiencia en cristalografía, estaba repitiendo el trabajo anterior de otro químico sobre sales del ácido tartárico, cuando observó algo que nadie había notado antes: el tartrato de sodio y amonio, ópticamente inactivo, existía como una mezcla de dos clases diferentes de cristales, que eran *imágenes especulares* entre sí. Empleando una lupa y pinzas, separó la mezcla cuidadosa y laboriosamente en dos montones minúsculos —uno de cristales derechos y el otro de izquierdos— como quien separa guantes izquierdos y derechos desparramados sobre un mostrador de tienda. Si bien la mezcla original era ópticamente inactiva, cada grupo de cristales, una vez disuelto en agua, era ahora *ópticamente activo*. Es más, las rotaciones específicas de ambas soluciones eran *iguales, pero de signo contrario*; es decir, una solución rotaba la luz polarizada en un plano hacia la derecha y, la otra, un número igual de grados hacia la izquierda. En todas las demás propiedades, ambas sustancias eran idénticas.

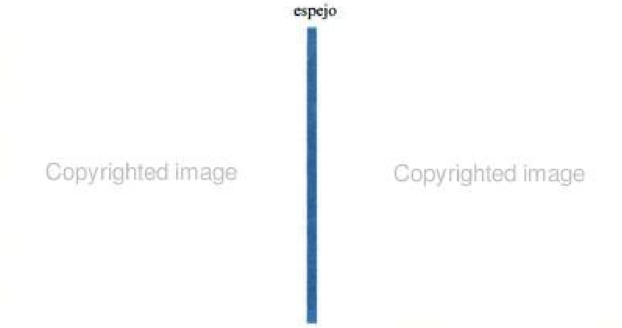
Puesto que la diferencia en rotación óptica fue observada *en solución*, Pasteur concluyó

que no se trataba de una característica de los cristales, sino de las moléculas. Propuso que, al igual que los dos tipos de cristales, las moléculas que los conformaban eran *imágenes especulares entre sí*: estaba proponiendo la existencia de isómeros, cuyas estructuras difieren sólo en que son imágenes especulares y cuyas propiedades solamente difieren en la dirección de rotación de la luz polarizada.

Sólo faltaba que Van't Hoff y LeBel señalaran que un átomo de carbono *tetraédrico*, no sólo explicaría la ausencia de isómeros de fórmula CH_3Y y CH_2YZ, sino también la existencia de isómeros especulares *—enantiómeros—*, como los ácidos tartáricos de Pasteur.

4.7 Enantiomería y carbono tetraédrico

Convenzámonos de que, efectivamente, deben existir tales isómeros especulares. Partiendo de la verdadera disposición tetraédrica del metano, construyamos un modelo de un compuesto CWXYZ, empleando una esfera de distinto color para cada átomo o grupo diferente, representados por W, X, Y y Z. Luego, imaginemos que lo colocamos frente a un espejo y construyamos un segundo modelo igual a la imagen especular; tenemos ahora dos modelos con el aspecto siguiente:



Copyrighted image

que podemos representar, utilizando las fórmulas de cuña, como sigue:



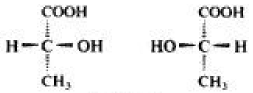
No superponibles: isómeros

Como ya se ha visto (Fig. 2.2, Sec. 2.2), una cuña sólida representa un enlace que sale del plano del papel hacia nosotros, y una cuña quebrada, un enlace que se aleja de nosotros por detrás del plano del papel. (Una línea normal representaría un enlace en el plano de papel.)

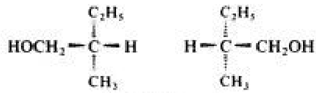
Ahora bien, ¿son superponibles estos modelos? *No*. Podemos torcerlos y girarlos tanto

como queramos (mientras no se rompan los enlaces), pero aunque pueden coincidir dos grupos de cada uno, es imposible que lo hagan los otros dos. (Puede intentarse hacer lo mismo con las fórmulas de cuña.) Los modelos no son superponibles, por lo que deben representar dos isómeros de fórmula CWXYZ.

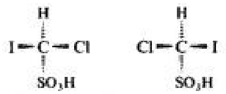
Tal como se vaticinó, efectivamente existen isómeros especulares, y se conocen miles de ejemplos, además de los ácidos tartáricos; por ejemplo, hay dos *ácidos lácticos* isómeros y dos *2-metil-1-butanoles*, dos *ácidos cloroyodometanosulfónicos* y dos *cloruros de sec-butilo*.



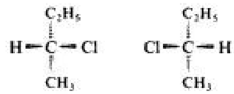
Acido láctico



2-Metil-1-butanol



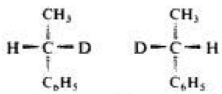
Acido cloroyodometanosulfónico



Cloruro de *sec*-butilo.

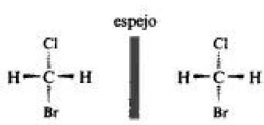
Podemos apreciar que las estructuras de cada par son imágenes especulares; con modelos podemos verificar fácilmente que no son superponibles, por lo que representan isómeros. (De hecho, *ya* lo hemos comprobado, puesto que los modelos de CWXYZ que construimos pueden, por supuesto, representar a cualquiera de ellos.)

Aún no necesitamos conocer la química de estas sutancias, ni siquiera lo que representa una determinada colección de letras (—COOH, por ejemplo, o —CH_2OH); podemos distinguir cuándo ciertos átomos o grupos son *iguales* o *distintos*, y si un modelo puede superponerse o no a su imagen especular. Incluso dos isótopos de un mismo elemento son suficientemente diferentes, como el protio (hidrógeno ordinario, H) y el deuterio (hidrógeno pesado, D), como para permitir isomería detectable:



α-Deuteroetilbenceno

Debemos recordar que *todo* tiene una imagen especular (salvo un vampiro, desde luego), incluyendo todas las moléculas; la mayoría de ellas, sin embargo, son superponibles a sus imágenes, como el bromoclorometano, por lo que no exhiben esta isomería especular.



Bromoclorometano
Superponible: no hay isomería

Los isómeros especulares se llaman *enantiómeros*. Puesto que sólo se distinguen por la diferente orientación espacial de sus átomos, los enantiómeros pertenecen a la clase general llamada *estereoisómeros*. Más adelante nos encontraremos con estereoisómeros que *no* son imágenes especulares entre sí, y se denominan *diasterómeros*. *Cualquier par estereoisómero se clasifica como enantiómero o como diasterómero, dependiendo de si son o no imágenes especulares entre sí.*

La imposibilidad de superposición de imágenes especulares da origen a los enantiómeros y también, como veremos, les confiere actividad óptica, por lo que a menudo se hace referencia a ellos como (un tipo de) *isómeros ópticos*, término que no emplearemos, puesto que es difícil de definir —en efecto, a menudo se usa sin definición— y de utilidad dudosa.

4.8 Enantiomería y actividad óptica

La mayoría de los compuestos no rotan el plano de la luz polarizada. ¿A qué se debe que *algunos* lo hagan? La causa no está en la familia química específica a la cual pertenecen, puesto que se encuentran sustancias ópticamente activas en todas ellas. Para descubrir la característica estructural especial que origina la actividad óptica, examinemos más de cerca lo que sucede al hacer pasar luz polarizada por un compuesto puro.

Cuando un haz de luz polarizada atraviesa una molécula individual, casi siempre su plano se rota ligeramente debido a la interacción con las partículas cargadas de la molécula; la orientación y la magnitud de la rotación varían con la orientación de la molécula particular en el haz. En la mayoría de las sustancias, y debido a la distribución al azar del enorme número de moléculas que constituyen incluso la muestra más pequeña de un compuesto puro, por cada molécula que atraviesa la luz hay otra (idéntica) *orientada como imagen especular de la primera*, lo que cancela exactamente el efecto. El resultado neto es la ausencia de rotación, es decir, la inactividad óptica, de modo que ésta no es una propiedad de las moléculas individuales, sino más bien de la *distribución al azar de moléculas que pueden servir de imágenes especulares recíprocas*.

Por consiguiente, la inactividad óptica requiere que una molécula de un compuesto actúe como imagen especular de otra; pero en el caso especial de CWXYZ, descubrimos (Sección 4.7) una molécula cuya imagen especular no es simplemente otra molécula idéntica, sino una de un compuesto isómero diferente. En una muestra de un enantiómero puro, ninguna molécula puede servir como imagen especular de otra: no hay anulación de rotaciones, y el resultado neto es la actividad óptica. Así, la misma imposibilidad de superponer imágenes especulares que origina la enantiomería es también la que explica la actividad óptica.

4.9 Pronóstico de la enantiomería. Quiralidad

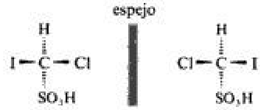
Las moléculas no superponibles con sus imágenes especulares son **quirales**.

La quiralidad es condición necesaria y suficiente para la existencia de los enantiómeros, es decir, *un compuesto cuyas moléculas son quirales puede existir como enantiómero; un compuesto cuyas moléculas son aquirales* (sin quiralidad) *no puede existir como enantiómero.*

Cuando decimos que una molécula y su imagen son superponibles, significa que si —para nuestro ojo mental— sacáramos la imagen por detrás del espejo donde parece estar, podría hacerse coincidir en todas su partes con la molécula. Por tanto, para decidir si una molécula es quiral o no, hacemos un modelo de ella y otro de su imagen, y probamos si

podemos superponerlos. Este es el modo más seguro, puesto que si se maneja apropiadamente debe darnos la respuesta correcta. Es el método que debemos emplear hasta habernos familiarizado bien con las ideas involucradas, e incluso es el método que deberíamos usar al encontrar un compuesto nuevo.

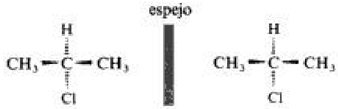
Una vez familiarizados con los modelos, podemos dibujarlos y tratar *mentalmente* de superponerlos. Encontraremos que con algunos no es posible, como los siguientes:



Acido cloroyodometanosulfónico
No superponibles: enantiómeros

Estas moléculas son quirales y sabemos que el ácido cloroyodometanosulfónico puede existir como enantiómero, con las estructuras que acabamos de construir o dibujar.

Otras resultan superponibles, como las siguientes:



Cloruro de isopropilo
Superponibles: no son enantiómeros

Estas moléculas son aquirales, por lo que sabemos que el cloruro de isopropilo no puede existir como enantiómero.

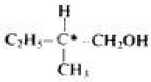
«Denomino *quiral* y digo que tiene *quiralidad* toda figura geométrica, o todo grupo de puntos, si su imagen en su espejo plano, idealmente realizada, no puede hacerse coincidir consigo misma.» (*Lord* Kelvin, 1893.)

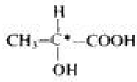
En 1964, Cahn, Ingold y Prelog (véase Sec. 4.15) propusieron que los químicos emplearan los términos «quiral» y «quiralidad» según la definición de Kelvin. Basada en la palabra griega para «mano» (*cheir*), quiralidad significa «sentido de las manos», refiriéndose a ese par de imágenes especulares no superponibles que constantemente tenemos ante nosotros: nuestras dos manos. Ha habido aceptación amplia de los términos de Kelvin, desplazando en gran medida los términos más antiguos «disimétrico» y «disimetría» (y los aún más antiguos —y menos precisos— «asimétrico» y «asimetría»), aunque se encuentran en la literatura química más antigua.

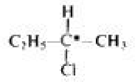
Como quiera que se denomine, la no superponibilidad con la imagen especular es condición necesaria y suficiente para la enantiomería; es también condición necesaria —pero *no* suficiente— para la actividad óptica (véase Sec. 4.13).

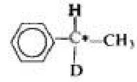
4.10 El centro quiral

Hasta este instante, todas las moléculas quirales descritas resultan ser del tipo CWXYZ, es decir, en cada una de ellas hay un carbono (C*) que tiene cuatro grupos diferentes.


2-Metil-1-butanol


Acido láctico


Cloruro de *sec*-butilo

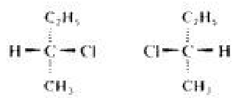

α-Deuteroetilbenceno

Un átomo de carbono unido a cuatro grupos diferentes es un **centro quiral**. (A veces, se le llama *carbono quiral*, cuando es necesario distinguirlo de *nitrógeno quiral, fósforo quiral*, etc.)

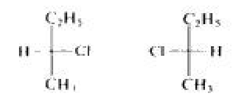
Muchas moléculas *—pero no todas—* que contienen un centro quiral son quirales. Muchas moléculas quirales *—pero no todas—* contienen un centro quiral. Hay moléculas con centros quirales que, sin embargo, son aquirales (Sec. 4.18). (Tales moléculas aquirales contienen *siempre más de un* centro quiral; si en una molécula sólo hay un centro quiral, podemos tener la certeza que es quiral.) Hay moléculas quirales que no tienen centros quirales (por ejemplo, véase Cap. 12, Problema 6).

La presencia o ausencia de un centro quiral no es, por tanto, un criterio de quiralidad. Sin embargo, la mayoria de las moléculas quirales que estudiaremos tienen centros quirales, por lo que será útil buscarlos; si encontramos uno, debemos considerar la *posibilidad* de que dicha molécula sea quiral, con lo que puede existir en forma de enantiómeros. Más adelante (Sec. 4.18) aprenderemos a reconocer la clase de molécula que puede ser aquiral, a pesar de contener centros quirales; tales moléculas tienen más de un centro quiral.

Una vez familiarizados con el empleo de modelos y fórmulas de cuñas, podemos hacer uso de representaciones aún más simples de moléculas con centros quirales, que pueden dibujarse mucho más rápido. Es un método más peligroso, sin embargo, y debe aplicarse apropiadamente para obtener respuestas exactas. Sencillamente trazamos una cruz y agregamos a los extremos los cuatro grupos unidos al centro quiral, que se considera ubicado en el cruce de las líneas. Los químicos se han puesto de acuerdo en que tal diagrama representa una estructura específica: *las líneas horizontales denotan enlaces que salen del plano del papel hacia nosotros, mientras que las verticales indican uniones que se alejan de nosotros por detrás del plano del papel;* es decir:



pueden representarse por



Al examinar la superponibilidad de estas dos representaciones planas bidimensionales de objetos tridimensionales, debemos seguir cierto procedimiento y obedecer reglas determinadas. En primer lugar, sólo empleamos estos dibujos para moléculas que poseen un centro quiral; segundo, trazamos una de ellas y luego la otra como su imagen especular. (Dibujar estas fórmulas *al azar* puede conducir a conclusiones interesantes, pero bastante *equivocadas* con respecto al número de isómeros.) En tercer lugar, podemos deslizar o rotar mentalmente

estas fórmulas en el plano del papel, *pero no podemos sacarlas de éste.* Estas representaciones son convenientes si se usan con precaución; sin embargo, no son a prueba de tontos y, en casos dudosos, es preferible emplear modelos o fórmulas de cuñas.

4.11 Enantiómeros

Los isómeros que son imágenes especulares recíprocas se llaman **enantiómeros**. Los dos ácidos lácticos cuyos modelos construimos en la sección 4.7 son enantiómeros (del griego *enantio-*, «opuesto»); también lo son los dos 2-metil-1-butanoles, los dos cloruros de *sec*-butilo, etc. ¿Cómo se cotejan las propiedades de los enantiómeros?

Los enantiómeros tienen propiedades físicas idénticas, exceptuando la dirección de rotación del plano de la luz polarizada; por ejemplo, ambos 2-metil-1-butanoles tienen idénticos puntos de fusión y ebullición, densidades, índices de refracción y toda constante física que se pueda medir, excepto una: uno rota la luz polarizada en un plano a la derecha, y el otro, a la izquierda, hecho que no es soprendente, puesto que las interacciones de ambos tipos de moléculas con sus compañeras deben ser las mismas. Solamente la *dirección* de la rotación es diferente; la *magnitud* es la misma, siendo la rotación específica de uno de ellos +5.90°, y la del otro, −5.90°. Al ser estas moléculas tan semejantes, resulta razonable que puedan rotar la luz la misma magnitud. Son imágenes especulares, como también lo son sus propiedades: la imagen especular de una rotación en el sentido de las manecillas de un reloj es una rotación contraria y de, exactamente, la misma *magnitud*.

	(+)-2-Metil-1-butanol	(−)-2-Metil-1-butanol (producto de fermentación)
Rotación específica	+5.90°	−5.90°
Punto de ebullición	128.9 °C	128.9 °C
Densidad relativa	0.8193	0.8193
Indice de refracción	1.4107	1.4107

Los enantiómeros tienen propiedades químicas idénticas, excepto frente a reactivos ópticamente activos. Los dos ácidos lácticos, no sólo son ácidos, sino que, además, tienen la misma fuerza; es decir, disueltos en agua a concentraciones iguales, ambos presentan el mismo grado de ionización. Los dos 2-metil-1-butanoles no sólo forman los mismos productos —*alquenos* por tratamiento con ácido sulfúrico caliente, *bromuros de alquilo* con HBr, *ésteres* con ácido acético—, sino que también los forman exactamente a la misma velocidad. Esto es bien razonable, puesto que los átomos que sufren el ataque en cada caso se ven influidos en su reactividad por exactamente la misma combinación de sustituyentes. El

reactivo que se acerca a ambos tipos de molécula encuentra el mismo ambiente, salvo, por supuesto, que uno de ellos es la imagen especular del otro.

(Sólo hay un modo en que los enantiómeros pueden diferir en sus reacciones con reactivos ordinarios, ópticamente inactivos: *a veces* dan productos que no son idénticos, sino enantiómeros —pero de todos modos, con la misma velocidad—. Veremos que puede ser muy significativo si esto es así, o no, tanto desde un punto de vista práctico como teórico.)

En el caso especial de un reactivo que sea ópticamente activo, por el contrario, las influencias ejercidas sobre él durante el ataque a los enantiómeros *no* son idénticas, por lo que la velocidad de reacción será diferente —tan diferente en algunos casos que un isómero no reacciona del todo—. Por ejemplo, en sistemas biológicos esta especificidad estereoquímica es más la regla que la excepción, puesto que las *enzimas*, los catalizadores de importancia capital y la mayoría de las sustancias sobre las que actúan son ópticamente activas. El azúcar (+)-glucosa desempeña un papel de gran importancia en el metabolismo animal (Sec. 38.3) y es la base de una industria de fermentación multimillonaria (Sec. 17.6); sin embargo, la (−)-glucosa no es metabolizada por los animales, ni fermentada por las levaduras. Cuando el moho *penicillium glaucum* se alimenta con una mezcla de ácidos tartáricos enantiómeros, sólo consume el (+)-enantiómero, dejando intacto al ácido (−)-tartárico. La actividad hormonal de la (−)-adrenalina es muchas veces superior a la de su enantiómero; sólo un estereoisómero de la cloromicetina es un antibiótico. La (+)-efedrina no sólo no tiene actividad como droga, sino que, de hecho, interfiere en la acción de su enantiómero. Entre aminoácidos, la asparagina y la leucina son dulces, y sólo un ácido glutámico aumenta el sabor de los alimentos. El olor característico del aceite de menta verde se debe a la (−)-carvona; pero la (+)-carvona es la esencia de la alcaravea.

Como analogía aproximada, comparemos una mano izquierda y una derecha de igual fuerza (los enantiómeros), martillando un clavo (un reactivo ópticamente inactivo) o, alternativamente, roscando un tornillo a derechas (un reactivo ópticamente activo). Para clavar, ambas manos hacen uso de un conjunto muscular exactamente correspondiente, por lo que pueden hacerlo a velocidades idénticas; en cambio, para atornillar, emplean músculos diferentes: el pulgar derecho empuja, por ejemplo, mientras que el izquierdo tira.

O bien, consideremos la reactividad del modo más preciso a nuestro alcance: por medio del enfoque del estado de transición (Sec. 2.23).

Consideremos, en primer lugar, las reacciones de dos enantiómeros con un reactivo ópticamente inactivo. En ambos casos, los reactivos son de igual energía: un enantiómero, más el reactivo, y el otro, más el reactivo. Los dos estados de transición de ambas reacciones son imágenes especulares (son enantiómeros), por lo que también son de, exactamente, la misma energía. En consecuencia, las diferencias en energías entre reactivos y estados de transición —los valores de las E_{act}— son idénticos, lo mismo que las velocidades de reacción.

Consideremos ahora las reacciones de dos enantiómeros con un reactivo ópticamente *activo*. Nuevamente, los reactivos son de igual energía. Sin embargo, los dos estados de transición *no* son imágenes especulares (son diastereómeros, Sec. 4.17), por lo que son energéticamente *diferentes*: los valores de las E_{act} son distintos, lo mismo que las velocidades de reacción.

El principio subyacente en todo esto es: los enantiómeros exhiben propiedades diferentes —físicas o químicas— *solamente en un medio quiral*. La luz polarizada proporciona un medio así, y en él los enantiómeros difieren en una propiedad física: la dirección de rotación de la luz. También pueden diferir en sus solubilidades en un disolvente ópticamente activo, o en la absorción sobre una superficie ópticamente activa. Para que los enantiómeros reaccionen con velocidades distintas, se les puede proporcionar el medio quiral necesario de varias maneras: mediante un reactivo ópticamente activo; mediante un disolvente quiral o la superficie quiral de un catalizador; incluso —para algunas

reacciones catalizadas por luz— mediante la irradiación con luz polarizada circularmente. Para simplificar, utilizaremos a menudo el término «reactivo ópticamente activo» o «reactivo quiral» al hablar de una reacción sometida a cualquiera de esas condiciones quirales. Emplearemos los términos «reactivo ópticamente inactivo» o «reactivo aquiral» o, incluso, «condiciones ordinarias», al referirnos a una reacción en ausencia de un medio quiral.

4.12 Modificación racémica

Una mezcla de partes iguales de enantiómeros se denomina **modificación racémica**. *Una modificación racémica es ópticamente inactiva*: cuando se mezclan enantiómeros, la rotación provocada por una molécula de un isómero es cancelada exactamente por una rotación igual y opuesta causada por una molécula de su enantiómero. Se emplea el prefijo $\pm$ para especificar la naturaleza racémica de una muestra en particular, como, por ejemplo, ácido ($\pm$)-láctico o ($\pm$)-2-metil-1-butanol.

Es útil comparar una modificación racémica con un compuesto cuyas moléculas son superponibles sobre sus imágenes especulares; es decir, con un compuesto aquiral. Ambas sustancias son ópticamente inactivas exactamente por la misma razón. Debido a la distribución al azar de un número muy grande de moléculas, por cada una de ellas que la luz atraviesa hay una segunda, imagen especular de la primera, alineada de modo tal que cancela el efecto de la primera. En una modificación racémica, esta segunda molécula resulta ser un isómero de la primera; para un compuesto aquiral, no es un isómero, sino otra molécula idéntica (Sec. 4.8).

(Hemos visto que para una sustancia ópticamente activa, no contaminada con su enantiómero, la rotación no puede anularse, puesto que ninguna molécula puede servir de imagen especular de otra, cualquiera que sea el desorden de la distribución molecular.)

La identidad de la mayoría de las propiedades físicas de los enantiómeros tienen una consecuencia de gran importancia práctica. No pueden ser separados por métodos ordinarios: no es posible por destilación fraccionada, puesto que sus puntos de ebullición son idénticos; ni por cristalización fraccionada, pues sus solubilidades en un disolvente determinado son idénticas (a menos que éste sea ópticamente activo); ni por cromatografía, porque son retenidos con igual firmeza por un absorbente determinado (a menos que éste sea ópticamente activo). En consecuencia, la separación de una modificación racémica en enantiómeros —la *resolución* de una modificación— representa una tarea especial que debe ser abordada en forma muy particular (Sec. 4.27).

Por supuesto que la primera resolución fue la efectuada por Pasteur con su lupa y pinzas (Sec. 4.6). Sin embargo, este método es prácticamente inútil, puesto que las modificaciones racémicas raras veces forman mezclas de cristales reconocibles como imágenes especulares. De hecho, ni siquiera lo hace el tartrato de sodio y amonio, a menos que cristalice a una temperatura inferior a 28 °C, por lo que parte del mérito del descubrimiento de Pasteur ha sido atribuido al fresco clima parisino y, por supuesto, a la disponibilidad de ácido tartárico procedente de los vinicultores franceses.

El método de resolución que casi siempre se emplea —también descubierto por Pasteur— implica el uso de reactivos ópticamente activos y se describe más adelante (Sec. 4.27).

Aunque su popularidad se debe principalmente a su gran labor en bacteriología y medicina, Pasteur era químico, y su trabajo como tal ya le hubiera asegurado una posición de gran científico.

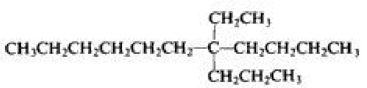
4.13 Actividad óptica: un estudio más detallado

Hemos visto (Sec. 4.8) que, al igual que la enantiomería, la actividad óptica resulta de, y *sólo* de, la quiralidad: la imposibilidad de superponer ciertas moléculas a sus imágenes especulares. Cada vez que observamos actividad óptica (molecular), sabemos que estamos tratando con moléculas quirales.

¿Es cierto lo contrario? ¿Debemos observar actividad óptica cada vez que estamos en presencia de moléculas quirales, de compuestos que existen como enantiómeros? *No.* Acabamos de ver que una mezcla de cantidades iguales de enantiómeros es ópticamente inactiva; es evidente que, si hemos de *observar* actividad óptica, nuestro material debe tener un *exceso* de uno de los enantiómeros, suficiente para que la rotación neta pueda ser detectada con polarímetro en mano.

Además, el exceso de uno de los enantiómeros debe ser lo suficientemente persistente como para alcanzar a medir la actividad. Si los enantiómeros se interconvierten rápidamente, antes de poder medir la actividad debida a uno de ellos, se obtendría una mezcla en equilibrio, de composición 50:50 y ópticamente inactiva, puesto que ambos enantiómeros son de la misma estabilidad.

Aun cuando se cumplan todas estas condiciones, la magnitud de la rotación óptica —y en consecuencia su detectabilidad— depende de la molécula específica implicada; por ejemplo, en el compuesto I, los cuatro grupos unidos al centro quiral solamente se diferencian en la longitud de las cadenas.



I

n-Butiletil-*n*-hexil-*n*-propilmetano

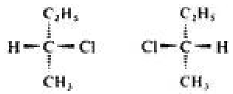
Se ha calculado que este compuesto debería tener la pequeñísima rotación específica de 0.00001° —muy por debajo de los límites de detectabilidad para cualquiera de los polarímetros existentes—. En 1965, se prepararon muestras enantioméricamente puras de ambos isómeros de I (véase Cap. 35, Problema 20), cada una de las cuales resultó ópticamente inactiva.

A este nivel de nuestro estudio, el problema de la interconversión no nos causará dificultades. Prácticamente todas las moléculas quirales que estudiaremos en este libro se encuentran en uno de dos extremos y son fáciles de reconocer: (a) moléculas —como las descritas en este capítulo— que deben su quiralidad a centros quirales; para éstas, la interconversión de enantiómeros (enantiómeros *configuracionales*) es tan lenta —porque deben romperse enlaces— que su interconversión no tiene por qué preocuparnos. (b) Moléculas, cuyas formas enantiómeras (enantiómeros *conformacionales*) son interconvertibles simplemente por rotaciones en torno a enlaces simples; en este caso —para los compuestos que veremos—, la interconversión es tan rápida que normalmente no necesitamos preocuparnos para nada de la existencia de los enantiómeros.

4.14 Configuración

La disposición de átomos que caracteriza a un estereoisómero determinado se llama **configuración**.

Empleando la prueba de superponibilidad, concluimos que hay dos cloruros de *sec*-butilo, por ejemplo; sus *configuraciones* son I y II. Supongamos que en laboratorio hemos obtenido muestras de dos compuestos de fórmula $C_2H_5CHClCH_3$, por métodos que estudiaremos más adelante (Sec. 4.27). Comprobamos que uno de ellos rota el plano de la luz polarizada hacia la derecha, y el otro, hacia la izquierda; luego los colocamos en dos botellas, una marcada «cloruro de (+)-*sec*-butilo», y la otra, «cloruro de (−)-*sec*-butilo».



I II

Cloruro de *sec*-butilo

Hemos construido dos modelos para representar ambas configuraciones de este cloruro y aislado dos compuestos isómeros con la fórmula apropiada. Surge ahora una pregunta: ¿Cuál es la configuración de cada isómero? El isómero (+), por ejemplo, ¿tiene la configuración I o la II? ¿Cómo saber cuál de las fórmulas estructurales, I o II, hemos de poner en cada botella? Es decir, ¿cómo *asignamos la configuración*?

Hasta 1951, el problema de la configuración no tenía una respuesta absoluta para ningún compuesto ópticamente activo. En ese año, sin embargo, J. M. Bijvoet —muy acertadamente director del Laboratorio Van't Hoff de la Universidad de Utrecht (Sec. 4.2)— informó que había determinado la disposición espacial verdadera de los átomos de una sustancia ópticamente activa empleando un tipo especial de análisis con rayos X (el método de la dispersión anómala). El compuesto era una sal del ácido (+)-tartárico, el mismo ácido que —casi exactamente 100 años antes— había conducido a Pasteur al descubrimiento de la isomería óptica. Durante los años anteriores a 1951, las relaciones entre la configuración del ácido (+)-tartárico y las de cientos de compuestos ópticamente activos ya habían sido establecidas por métodos que se estudiarán más adelante (Sec. 4.24); una vez conocida la configuración del ácido (+)-tartárico, también quedaron establecidas de inmediato las otras. (Para el caso de los cloruros de *sec*-butilo, por ejemplo, se sabe que el isómero (−) tiene la configuración I, por lo que el (+) tiene la II.)

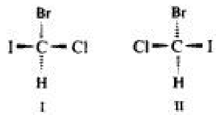
4.15 Especificación de la configuración: *R* y *S*

Surge ahora otro problema. ¿De qué otro modo más sencillo y conveniente podemos especificar una configuración determinada para no tener que dibujarla cada vez? El método de utilidad más general emplea los prefijos *R* y *S*, el cual implica dos pasos, de acuerdo con un procedimiento propuesto por R. S. Cahn (The Chemical Society, Londres), *sir* Christopher Ingold (University College, Londres) y V. Prelog (Eidgenössiche Technische Hochschule, Zurich).

Paso 1. Siguiendo un conjunto de *reglas secuenciales* (Sec. 4.16), asignamos un orden

de prioridad a los cuatro átomos o grupos de átomos —es decir, los cuatro *ligandos*— unidos al centro quiral.

En el caso del CHClBrI, por ejemplo, los cuatro átomos unidos al centro quiral son todos diferentes y la prioridad simplemente depende del número atómico; el átomo de número mayor tiene preferencia. Así: I, Br, Cl, H.

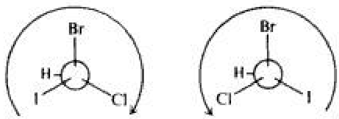


I II

Bromocloroyodometano

Paso 2. Visualizamos la molécula orientada de modo que el ligando de prioridad más *baja* se *aleje*, y luego observamos el ordenamiento de los ligandos restantes. Si, procediendo desde el ligando de prioridad máxima hacia el de segunda y luego al de tercera, nuestra vista sigue una trayectoria en el sentido de las manecillas del reloj, la configuración se especifica por ***R*** (del latín *rectus*, «derecha»); si lo hace en el sentido contrario, es ***S*** (del latín *sinister*, «izquierda»).

Así, las configuraciones I y II se ven como sigue:



R *S*

y se especifican por *R* y *S*, respectivamente.

Para un compuesto ópticamente activo, un nombre completo revela la configuración y la dirección de la rotación —si es que son conocidas—; por ejemplo, cloruro de (*S*)-(+)-*sec*-butilo. Puede especificarse una modificación racémica por el prefijo *RS*, por ejemplo, cloruro de (*RS*)-*sec*-butilo.

(La especificación de compuestos con más de un centro quiral se estudia en Sec. 4.19.)

Desde luego, no debemos confundir la dirección de la rotación de una sustancia —una propiedad física de un compuesto real, como su punto de fusión o de ebullición— con la dirección que casualmente sigue nuestra vista al imaginarnos una molécula con una orientación arbitraria. En cuanto a nosotros, no tenemos idea de si la rotación (+) o (−) se asocia con la configuración *R* o la *S*, a menos que estemos informados de lo establecido experimentalmente para un compuesto específico.

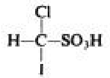
4.16 Reglas secuenciales

Para facilitar las referencias y la revisión, enunciaremos aquí aquellas reglas secuenciales que necesitaremos. El lector debería estudiar las reglas 1 y 2 ahora, dejando la regla 3 para la ocasión en que surja la necesidad de emplearla.

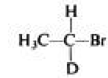
Regla secuencial 1. Si los cuatro átomos unidos al centro quiral son todos diferentes,

la prioridad depende del número atómico; el que tenga mayor número atómico tiene la prioridad más alta. Si dos átomos son isótopos del mismo elemento, tendrá mayor prioridad el de número de masa más alto.

Así, en el caso del ácido cloroyodometanosulfónico, por ejemplo, la secuencia es I, Cl, S, H; en el bromuro de α-deuteroetilo es Br, C, D, H.



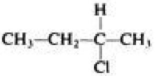
Acido cloroyodometanosulfónico



Bromuro de α-deuteroetilo

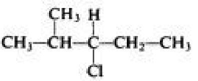
Regla secuencial 2. Si la regla 1 no puede decidir la prioridad relativa de dos grupos, ésta será determinada por una comparación similar de los átomos siguientes en cada grupo (y así sucesivamente, si fuera necesario, trabajando desde el centro quiral hacia afuera). Es decir, si dos átomos unidos al centro quiral son iguales, comparamos los átomos unidos a cada uno de aquellos.

Como ejemplo, tomemos el cloruro de *sec*-butilo, en el cual dos de los átomos unidos al centro quiral son carbonos. En el CH_3, los segundos átomos son H, H, H; en el C_2H_5 son C, H, H. Puesto que el carbono tiene un número atómico mayor que el hidrógeno, C_2H_5 tiene mayor prioridad. Por consiguiente, la secuencia completa de prioridad para el cloruro de *sec*-butilo es Cl, C_2H_5, CH_3, H.

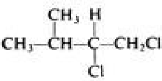


Cloruro de *sec*-butilo

En el 3-cloro-2-metilpentano el C, C, H del isopropilo tiene prioridad sobre el C, H, H del etilo, de modo que la secuencia completa es Cl, isopropilo, etilo, H.



3-Cloro-2-metilpentano



1,2-Dicloro-3-metilbutano

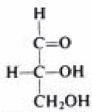
En el 1,2-dicloro-3-metilbutano el Cl, H, H del CH_2Cl tiene prioridad sobre el C, C, H del isopropilo. El cloro tiene un número atómico mayor que el carbono, y el hecho de que haya *dos* C y solamente *un* Cl no influye. (Un número mayor vale más que dos —o tres— de un número menor.)

necesite.)

Cuando aparece un doble o triple enlace, ambos átomos se consideran como duplicados o triplicados. Así,



En el aldehído glicérico, por ejemplo, el grupo OH tiene la prioridad más alta de todas,



Aldehído glicérico

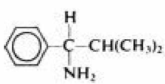


y el O, O, H del —CHO tiene preferencia sobre el O, H, H del —CH_2OH. Luego la secuencia completa es —OH, —CHO, —CH_2OH, —H.

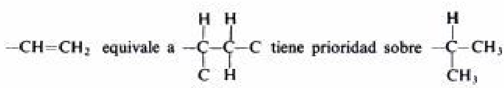
El grupo fenilo, C_6H_5—, se trata como si tuviera una de las estructuras de Kekulé:



En el 1-amino-2-metil-1-fenilpropano, por ejemplo, el C, C, C del fenilo tiene prioridad sobre el C, C, H del isopropilo, pero no sobre el N, qué tiene un número atómico mayor. Por consiguiente, la secuencia completa es NH_2, C_6H_5, C_3H_7, H.



El grupo vinilo, CH_2═CH—, tiene prioridad sobre el isopropilo.

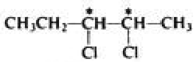


Siguiendo la rama «paterna», —CH_2—C, en el vinilo llegamos a C, en vez del H en el —CH_2—H del isopropilo.

4.17 Diastereómeros

A continuación, debemos aprender a reconocer cuántos estereoisómeros pueden existir para compuestos cuyas moléculas contienen no un centro quiral, sino *más de uno*. (En el Cap. 38, trataremos regularmente con moléculas que tienen *cinco* centros quirales.)

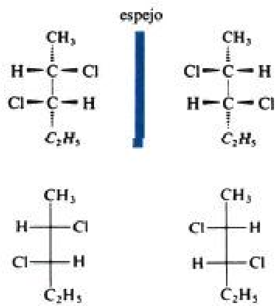
Comencemos con el 2,3-dicloropentano. Este compuesto contiene dos centros quirales, C-2 y C-3. (¿Cuáles son los cuatro grupos unidos a cada uno de estos átomos de carbono?) ¿Cuántos estereoisómeros son posibles?



2,3-Dicloropentano

Empleando modelos, construyamos primero la estructura I y su imagen especular II, y veamos si son superponibles. Resulta que no lo son, por lo que deben ser enantiómeros. [Como antes, podemos representar estas estructuras por fórmulas de cuñas y tratar mentalmente de superponerlas, o usar las representaciones de «cruces», teniendo cuidado de no sacarlas del plano del papel (Sec. 4.10).]

A continuación, tratamos de interconvertir I y II por medio de rotaciones en torno a enlaces carbono-carbono. Descubriremos que no es posible interconvertirlas de esta manera, por lo que cada una de ellas es capaz de retener su identidad y, si está separada de su imagen especular, de mostrar actividad óptica.

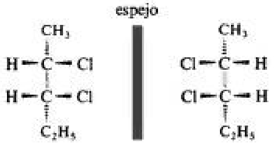


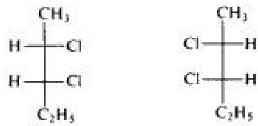
I II

No superponibles
Enantiómeros



¿Existen otros estereoisómeros del 2,3-dicloropentano? Podemos construir la estructura III, que resulta imposible de superponer a la I y a la II; desde luego, no es la imagen especular de ninguna de las dos. ¿Cuál es la relación entre III y I? ¿Entre III y II? Son estereoisómeros, pero no enantiómeros. *Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan* **diastereómeros.** El compuesto III es un diastereómero de I y también de II.





III IV

No superponibles
Enantiómeros

Ahora, ¿es III quiral? Empleando modelos, construimos su imagen especular, la estructura IV, y apreciamos que no es superponible (o interconvertible) con III, por lo que III y IV representan un segundo par de enantiómeros. Al igual que III, el compuesto IV es un diastereómero de I y II.

¿Cómo se comparan las propiedades de los diastereómeros?

Los diastereómeros tienen propiedades químicas similares, puesto que son miembros de la misma familia; sin embargo, esas propiedades *no son idénticas.* En la reacción de dos diastereómeros con una sustancia determinada, ni los dos conjuntos de reactivos ni los dos estados de transición son imágenes especulares, por lo que —salvo por pura coincidencia— no serán de energías iguales. Los valores de las E_{act} serán diferentes, lo mismo que las velocidades de reacción.

Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes: distintos puntos de fusión y de ebullición, solubilidades en un disolvente determinado, índices de refracción, etc. También difieren en la rotación específica: pueden tener igual o diferente signo de rotación, y algunos ser inactivos.

Como consecuencia de sus diferencias en puntos de ebullición y solubilidad, al menos en principio, pueden separarse por destilación o cristalización fraccionadas; igualmente, debido a diferencias en forma molecular y polaridad, difieren en adsorción, por lo que pueden separarse por cromatografía.

Dada una mezcla de los cuatro 2,3-dicloropentanos, podríamos separarla, por ejemplo, por destilación, en dos fracciones, pero no en más: una de ellas sería la modificación racémica de I y II, mientras que la otra sería la modificación racémica de III y IV. Una separación mayor requeriría la *resolución* de ambas modificaciones utilizando reactivos ópticamente activos (Sec. 4.27).

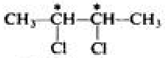
De este modo, la presencia de dos centros quirales puede conducir a la existencia de

hasta cuatro estereoisómeros. Para compuestos que tienen tres centros quirales podría haber hasta ocho estereoisómeros; para los que contienen cuatro, hasta dieciséis, y así sucesivamente. El número máximo de estereoisómeros que puede existir es igual a 2^n, donde n corresponde al número de centros quirales. (En todos los casos en los que existen compuestos *meso*, hay menos de este número máximo, como se verá en la próxima sección.)

El azúcar (+)-glucosa es, con mucho, el carbohidrato más importante y abundante (Cap. 38). Se trata de la sustancia que se oxida en nuestras células para proporcionar energía; es el principio que da origen al almidón, del cual procede, en última instancia, nuestro alimento, y de la celulosa, la armazón de las plantas que sintetizan el almidón. La glucosa contiene cinco centros quirales, lo que podría dar origen —y lo hace— a 2^5 ó 32 estereoisómeros. Sólo *uno* de éstos, la α-D-glucosa, es la unidad del almidón, y solo uno, la β-D-glucosa, es la unidad de la celulosa.

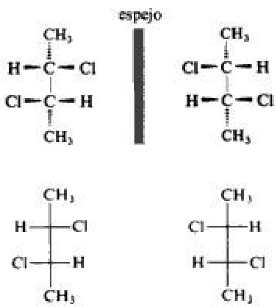
4.18 Estructuras *meso*

Observemos ahora el 2,3-diclorobutano, que también tiene dos centros quirales. ¿Existe este compuesto también en cuatro formas estereoisómeras?



2,3-Diclorobutano

Empleando modelos como antes, llegamos primero a las dos estructuras V y VI, que son imágenes especulares no superponibles o interconvertibles; por lo que son enantiómeros, y cada una de ellas debe ser ópticamente activa.

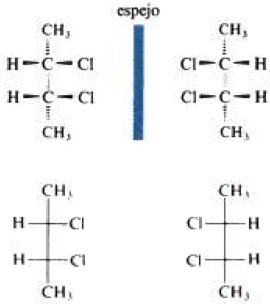


V VI

No superponibles
Enantiómeros

Luego construimos VII, que resulta ser un diastereómero de V y VI, con lo que tenemos un total de tres estereoisómeros. ¿Habrá un cuarto? *No*. Si construimos VIII, la imagen especular de VII, resulta que ambos son superponibles; si giramos VII media vuelta, coincide en todos los aspectos con VIII. A pesar de sus centros quirales, VII no es quiral: no puede

existir en dos formas enantiómeras y no puede ser ópticamente activo; se denomina compuesto *meso*.

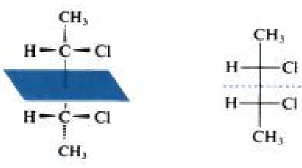


VII VIII

Superponibles
Enantiómeros

Un **compuesto meso** *es aquel cuyas moléculas son superponibles a sus imágenes especulares, a pesar de contener centros quirales.* Un compuesto *meso* es ópticamente inactivo por la misma razón que lo es otro cuyas moléculas son aquirales: la rotación causada por una molécula cualquiera es anulada por una rotación igual y opuesta provocada por otra molécula que sea la imagen especular de la primera (Sec. 4.8).

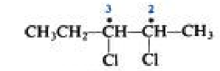
A menudo podemos reconocer una estructura *meso* a primera vista por el hecho de que una mitad de la molécula es la imagen especular de la otra (al menos en una de sus conformaciones). Esto puede apreciarse en el *meso*-2-3-diclorobutano, si nos imaginamos la molécula dividida por un plano situado donde está la línea de puntos. La molécula tiene un *plano de simetría*, por lo que no puede ser quiral. (*Advertencia*: Si no vemos un plano de simetría, esto no significa necesariamente que la molécula sea quiral.)



4.19 Especificación de la configuración: más de un centro quiral

¿Cómo especificamos la configuración de compuestos que tiene más de un centro quiral? No presentan un problema especial, pues simplemente especificamos la configuración en torno a *cada uno* de los centro, y la numeramos de acuerdo con el carbono al que corresponde.

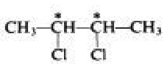
Por ejemplo, consideremos los 2,3-dicloropentanos (Sec. 4.17). Tomamos los centros quirales, C-2 y C-3, por separado —ignorando la existencia del otro—, y seguimos los pasos de la sección 4.15, empleando las reglas secuenciales de la sección 4.16. El orden de prioridades de los cuatro grupos unidos al C-2, es Cl, CH_3CH_2CHCl—, CH_3, H; para el C-3 es Cl, CH_3CHCl—, CH_3CH_2—, H. (¿Por qué CH_3CHCl— tiene prioridad sobre CH_3CH_2—



2,3-Dicloropentano

Tomando en nuestras manos —o mentalmente— un modelo del estereoisómero particular que nos interesa, concentramos nuestra atención primero sobre el C-2 (ignorando el C-3) y luego sobre el C-3 (ignorando el C-2). El estereoisómero I (Sec. 4.17), por ejemplo, lo especificamos (2*S*,3*S*)-2,3-dicloropentano; en forma análoga, II es (2*R*,3*R*), III es (2*S*,3*R*) y IV es (2*R*,3*S*). Estas especificaciones nos ayudan en el análisis de las relaciones entre estereoisómeros. Como enantiómeros, I y II tienen configuraciones opuestas —o sea, son imágenes especulares— en torno a ambos centros quirales: 2*S*,3*S* y 2*R*,3*R*. Como diasterómeros, I y III tienen configuraciones opuestas en un centro quiral, y las mismas en torno al otro: 2*S*, 3*S* y 2*S*,3*R*.

Puede manejarse el 2,3-diclorobutano (Sec. 4.18) de la misma forma. Sucede aquí que ambos centros quirales ocupan posiciones equivalentes a lo largo de la cadena, por lo que no es necesario usar números en las especificaciones. Los enantiómeros V y VI (Sec. 4.18) se caracterizan como (*S*,*S*)- y (*R*,*R*)-2,3-diclorobutano, respectivamente. El isómero *meso*, VII, puede, por supuesto, especificarse como (*R*,*S*)- o como (*S*,*R*)-2,3-diclorobutano; la ausencia de números enfatiza la equivalencia de ambas caracterizaciones. La relación especular entre los dos extremos de la molécula es consecuente con las designaciones *R* y *S opuestas* para dos centros quirales. (Por supuesto, no todos los isómeros (*R*,*S*) son estructuras *meso*, son solamente aquellos cuyas dos mitades son químicamente equivalentes.)



2,3-Diclorobutano

4.20 Isómeros conformacionales

En la sección 3.5, vimos que hay varias conformaciones escalonadas diferentes del *n*-butano, cada una de las cuales se encuentra en el fondo de un valle energético —en un *mínimo de energía*— y separada de las otras por cimas energéticas (véase Sec. 3.5, Fig. 3.8). *Las*

conformaciones diferentes que corresponden a mínimos de energía se llaman **isómeros conformacionales** o **confórmeros**. Puesto que los isómeros conformacionales solamente se diferencian entre sí por la orientación espacial de sus átomos, también son estereoisómeros y, como tales, los pares de confórmeros pueden ser o no imágenes especulares entre sí.

El *n*-butano existe en forma de tres isómeros conformacionales: uno *anti* y dos *oblicuos* (Sec. 3.5). Los confórmeros *oblicuos*, II y III, son imágenes especulares mutuas, por lo que son enantiómeros (conformacionales). Los confórmeros I y II (o I y III) *no* son imágenes especulares, por lo que son diastereómeros (conformacionales).

Aunque la barrera rotacional para el *n*-butano es algo mayor que para el etano, aún es suficientemente baja como para que —al menos, a temperaturas ordinarias— la interconversión de confórmeros sea fácil y rápida. Existe un equilibrio que favorece la existencia de mayor cantidad del confórmero *anti*, más estable; las cantidades de ambos confórmeros *oblicuos* son, desde luego, iguales, puesto que son imágenes especulares y, por tanto, de estabilidad igual. Expresado de otra manera, toda molécula pasa la mayor parte del tiempo en la conformación *anti*, y el resto, se encuentra a partes iguales en las dos *oblicuas*. Como resultado de la rápida interconversión, estos isómeros no son separables.

La facilidad de interconversión es característica de casi todo conjunto de isómeros conformacionales, propiedad por la cual tales isómeros se diferencian más de la clase de estereoisómeros que hemos estudiado en este capítulo. La diferencia en interconvertibilidad se debe a la diferencia en la altura de la barrera energética que separa los estereoisómeros, que, a su vez, resulta de un origen diferente. Por definición, la interconversión de isómeros conformacionales implica rotación en torno a enlaces simples; la barrera rotacional es muy baja —en la mayoría de los casos—, por lo que la interconversión es fácil y rápida. El otro tipo de estereoisómeros, los *isómeros configuracionales* o *inversionales*, difieren entre sí en configuración en torno a un centro quiral. En este caso, la interconversión implica la ruptura de un enlace covalente, para la que existe una barrera muy alta: 50 kcal/mol o más (Sección 1.14). La interconversión es difícil y despreciablemente lenta, a menos que de forma deliberada se den las condiciones para lograrla.

La interconvertibilidad de estereoisómeros es de importancia práctica considerable, pues limita las posibilidades de su *aislamiento*. Los estereoisómeros difíciles de interconvertir son separables (desde luego, por métodos especiales, en el caso de la resolución de enantiómeros) y pueden estudiarse de forma individual; entre otras cosas, se puede medir su actividad óptica. Los isómeros fácilmente interconvertibles no son separables y los isómeros individuales aislados no pueden estudiarse: no puede observarse actividad óptica, puesto que todas las moléculas quirales sólo se encuentran como modificaciones racémicas que no pueden resolverse.

En consecuencia, el estudio general de estereoisómeros implica dos etapas; en primer lugar, ensayamos la *superponibilidad* de posibles estructuras isómeras, y luego ensayamos su *interconvertibilidad*. Ambas pruebas resultan mejor con modelos. Construimos modelos de las dos moléculas y, sin permitir rotaciones en torno a enlaces simples, tratamos de superponerlos; si esto no es posible, representan isómeros. A continuación, permitimos todos los giros posibles de los modelos en torno a enlaces simples y tratamos repetidamente de superponerlos, si esto aún no es posible, no son interconvertibles, por lo que representan *isómeros configuracionales*, pero si después de las rotaciones son superponibles, son interconvertibles y representan *isómeros conformacionales*.

Al tratar los aspectos de la estereoquímica que dependen del aislamiento de estereoisómeros —como número de isómeros o actividad óptica, por ejemplo, o el estudio de las reacciones de un solo isómero—, podemos ignorar la existencia de isómeros fácilmente interconvertibles, lo que significa la *mayoría* de los isómeros conformacionales. Por conveniencia, la «regla básica» siguiente será válida para las disquisiciones y los problemas de este libro: a menos que se indique específicamente otra cosa, *los términos «estereoisómeros», «enantiómeros» y «diastereómeros» sólo se referirán a isómeros configuracionales, incluyendo los geométricos* (Sec. 7.6), y excluirán a los isómeros conformacionales. Estos últimos se indicarán como «isómeros conformacionales», «confórmeros», «enantiómeros conformacionales» y «diastereómeros conformacionales».

Entre estereoisómeros fácil y difícilmente interconvertibles, no hay límite preciso; aunque podemos asegurar que la interconversión de isómeros configuracionales será fácil, no podemos afirmar lo mismo para los isómeros conformacionales. Según sea la naturaleza y el tamaño de los sustituyentes, la barrera rotacional de enlaces simples puede tener cualquier altura, desde la baja del etano, hasta una comparable a la ruptura de un enlace covalente. Existen algunos isómeros conformacionales que pueden aislarse, conservarse y estudiarse fácilmente; en efecto, el estudio de tales isómeros *(atropisómeros)* es una parte extensa y sumamente importante de la estereoquímica que, lamentablemente, no podemos presentar en este libro introductorio. También existen otros isómeros conformacionales aislables, no a temperaturas ordinarias, sino a temperaturas más bajas, a las cuales la energía media de las colisiones es menor. Sin embargo, los isómeros conformacionales que encontraremos en este libro tienen barreras rotacionales bajas, por lo que podemos suponer que —mientras no tengamos información en contrario— cuando clasificamos estereoisómeros como configuracionales o conformacionales, estamos clasificándolos como fácil o difícilmente interconvertibles.

4.21 Reacciones que involucran estereoisómeros

Hasta este momento, el estudio de la estereoquímica se ha limitado principalmente a encontrar cuáles son los diversos tipos de estereoisómeros, cómo diagnosticar su existencia y cómo nombrarlos y clasificarlos. Hemos comparado sus propiedades, pero sólo de manera muy general.

Partamos ahora de la *existencia* de estereoisómeros y ocupémonos de su *participación* en las reacciones químicas: reacciones en las que se *forman* estereoisómeros y reacciones en las que se *consumen*; reacciones en las que el reactivo es del tipo corriente (es decir, ópticamente inactivo) y aquellas en las que es ópticamente activo.

Estudiaremos:

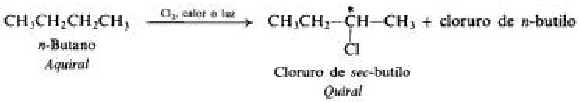
(a) la conversión de una molécula aquiral en una quiral, con generación de un centro quiral;
(b) reacciones de moléculas quirales en las que no se rompen enlaces con el centro quiral, y ver cómo pueden usarse estas reacciones para relacionar la configuración de un compuesto con la de otro;
(c) reacciones como las de (b), en las que se genera un segundo centro quiral;
(d) reacciones de compuestos quirales con reactivos ópticamente activos.

Luego examinaremos la estereoquímica de una reacción que ya hemos estudiado —la halogenación de alcanos por radicales libres— y veremos cómo puede utilizarse la estereoquímica para obtener información acerca del mecanismo de la reacción. Al hacer esto, analizaremos:

(e) una reacción de un compuesto quiral, en la que se rompe un enlace con un centro quiral.

4.22 Generación de un centro quiral. Síntesis y actividad óptica

Uno de los productos de la cloración del *n*-butano es el compuesto quiral cloruro de *sec*-butilo, que puede existir como dos enantiómeros, I y II, que se especifican como *S* y *R*, respectivamente (Sec. 4.16).





I Cloruro de (*S*)-(+)-*sec*-butilo   II Cloruro de (*R*)-(−)-*sec*-butilo

Cada enantiómero debe ser ópticamente activo. Si colocáramos en el polarímetro el cloruro de *sec*-butilo, preparado por cloración del *n*-butano, ¿rotaría el plano de la luz polarizada? La respuesta es *no*, porque si se preparó según lo descrito, se obtendría la modificación racémica. La siguiente pregunta es: *¿Por qué se forma la modificación racémica?*

En la primera etapa de la reacción, el cloro extrae hidrógeno para dar cloruro de hidrógeno y un radical libre *sec*-butilo. El carbono del radical libre que tiene el electrón impar presenta hibridación sp^2 (*trigonal*, Sec. 2.22), por lo que parte de la molécula es *plana*, y el carbono trigonal y los tres átomos unidos a él se hallan en el mismo plano. En el segundo paso, el radical libre extrae cloro de una molécula de este elemento para dar cloruro de *sec*-butilo. Pero el cloro puede unirse al radical plano por ambas caras y, según cuál sea la cara, resulta uno de dos productos: *R* o *S* (véase Fig. 4.3). Puesto que la probabilidad de conectarse a una de las caras es exactamente igual que para la otra, se obtienen los enantiómeros en cantidades idénticas; el producto es la modificación racémica.

Si aplicáramos lo que acabamos de estudiar a la síntesis de un compuesto cualquiera —basándonos en cualquier mecanismo, correcto o incorrecto—, siempre llegaríamos a la misma conclusión: mientras no sean ópticamente activos el material de partida ni el reactivo (ni el ambiente), se debería obtener un compuesto ópticamente inactivo. En algún paso de la secuencia de reacciones habrá dos caminos alternativos, uno de los cuales da un enantiómero, y el otro, el enantiómero contrario. Ambas alternativas serán siempre equivalentes y su elección será al azar. Los hechos concuerdan con estas predicciones: **la síntesis de compuestos**

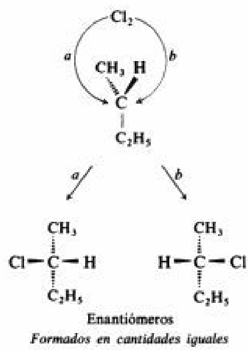


Fig. 4.3 Generación de un centro quiral. El cloro se une a una u otra cara del radical libre plano, vía (*a*) o (*b*), para dar enantiómeros en cantidades iguales.

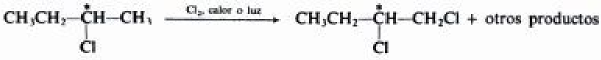
quirales a partir de reactivos aquirales siempre produce la modificación racémica. Este es simplemente un aspecto de una regla más general: **reactivos ópticamente inactivos generan productos también inactivos.**

Para purificar el cloruro de *sec*-butilo obtenido por cloración del *n*-butano, llevaríamos a cabo una destilación fraccionada. Sin embargo, puesto que los cloruros de *sec*-butilo enantiómeros tienen exactamente el mismo punto de ebullición, no son separables, recogiéndose ambos en la misma fracción. Si se intentara la recristalización, tampoco habría separación, ya que sus solubilidades son idénticas en todo disolvente (ópticamente inactivo). Es fácil apreciar entonces que, cada vez que se *forma* una modificación racémica en una reacción, *aislaremos* (por métodos ordinarios) una modificación racémica.

Si una síntesis normal produce una modificación racémica y ésta no es separable por los métodos usuales de destilación, cristalización, etc., ¿cómo sabemos que el producto obtenido es una modificación racémica? Es ópticamente inactiva, ¿cómo sabemos entonces que realmente se trata de una mezcla de dos sustancias ópticamente activas? La separación de enantiómeros (llamada *resolución*) se puede lograr por métodos especiales, que implican el uso de reactivos ópticamente activos y se estudiarán más adelante (Sec. 4.27).

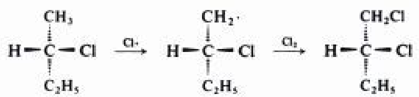
4.23 Reacciones de moléculas quirales. Ruptura de enlaces

Habiendo hecho un compuesto quiral, el cloruro de *sec*-butilo, veamos qué sucede si se le somete a una cloración por radicales libres. Se forman varios diclorobutanos isómeros, que corresponden al ataque en varias posiciones de la molécula. (*Problema*: ¿Cuáles son estos isómeros?)



Cloruro de *sec*-butilo — 1,2-Diclorobutano

Por ejemplo, tomemos el cloruro de (*S*)-*sec*-butilo (que rota la luz a la derecha, como vimos en Sec. 4.22) y consideremos solamente aquella fracción de la reacción que produce 1,2-diclorobutano. Construyamos un modelo (I) de la molécula original, empleando una sola esfera para $—C_2H_5$ y esferas separadas para cada átomo del $—CH_3$. Siguiendo los familiares pasos del mecanismo, sacamos un —H del $—CH_3$ y lo reemplazamos por —Cl. Puesto que en ninguno de los pasos hemos roto un enlace con el centro quiral, el modelo que obtenemos necesariamente tendrá la configuración II, en la que la disposición espacial en torno al centro quiral no ha cambiado —o, en otras palabras, *se retiene la configuración*—, ocupando ahora un $—CH_2Cl$ la misma posición relativa que antes correspondía al $—CH_3$. Es un axioma de la estereoquímica que las moléculas también se comportan de esta manera y que *una reacción que no involucra la ruptura de un enlace con un centro quiral, procede con retención de la configuración en torno a dicho centro.*



I — Cloruro de (*S*)-*sec*-butilo

II — (*R*)-1,2-Diclorobutano

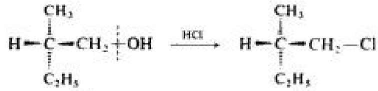
(Si una reacción procede con ruptura de un enlace con el centro quiral, no podemos formular un pronunciamiento general acerca de la estereoquímica, excepto que *puede cambiar* la configuración y, probablemente, *cambiará*. Como se estudiará en la Sec. 4.28, lo que suceda dependerá del mecanismo de la reacción específica.)

Veamos ahora cómo se aplica el axioma sobre la ruptura de enlaces para relacionar la configuración de un compuesto quiral con la de otro.

4.24 Reacciones de moléculas quirales. Correlación de configuraciones

Hemos estudiado (Sec. 4.14) que la configuración de un enantiómero dado se puede determinar directamente por un tipo especial de difracción de rayos X, utilizada por primera vez, en 1951, por Bijvoet, con el ácido (+)-tartárico. Sin embargo, el procedimiento es difícil, consume mucho tiempo y sólo puede aplicarse a ciertos compuestos. No obstante esta limitación, se conocen hoy día las configuraciones de cientos de compuestos, que ya habían sido relacionados químicamente con el ácido (+)-tartárico. La mayoría de estas relaciones fueron establecidas por aplicación del axioma antes mencionado, es decir, *la relación configuracional entre dos compuestos ópticamente activos puede ser determinada por conversión de uno en el otro, mediante reacciones que no impliquen la ruptura de enlaces de un centro quiral.*

A modo de ejemplo, tomemos el (−)-2-metil-1-butanol (el enantiómero que se encuentra en el aceite de fusel) y aceptemos momentáneamente que tiene la configuración III, que especificaremos *S*. Convertimos este alcohol en 1-cloro-2-metilbutano por reacción con el cloruro de hidrógeno. Aun sin conocer el mecanismo de esta reacción, podemos darnos cuenta de que el enlace que se rompe es el carbono-oxígeno. *En torno al centro quiral no se rompe ningún enlace*, por lo que se retiene la configuración, ocupando un $—CH_2Cl$ la misma posición relativa en el producto que ocupaba un $—CH_2OH$ en el reactivo. Colocamos el cloruro en un tubo y determinamos con el polarímetro que el plano de la luz polarizada se rota a la derecha; es decir, el producto es (+)-1-cloro-2-metilbutano. Puesto que (−)-2-metil-1-butanol tiene la configuración III, (+)-1-cloro-2-metilbutano debe tener la configuración IV.



III (*S*)-(−)-2-Metil-1-butanol IV (*S*)-(+)-1-Cloro-2-metilbutano

O bien oxidamos el (−)-2-metil-1-butanol con permanganato de potasio y obtenemos el ácido 2-metilbutanoico, el cual rota la luz hacia la derecha. Nuevamente, no se ha roto ningún enlace con el centro quiral, por lo que le asignamos la configuración V al ácido (+)-2-metilbutanoico.



III (*S*)-(−)-2-Metil-1-butanol V Acido (*S*)-(+)-2-metilbutanoico

Casi siempre podemos decidir si se ha roto o no un enlace con un centro quiral por simple inspección de las fórmulas del reactivo y del producto, como hemos hecho en estos casos, y sin conocimiento del mecanismo de la reacción. Sin embargo, debemos tener presente la posibilidad de ruptura y reformación de un enlace en el transcurso de una reacción sin que esto se observe en la superficie. Este tipo de cosas no sucede al azar, sino en ciertas situaciones específicas que un químico orgánico aprende a reconocer. De hecho, la estereoquímica tiene un papel preponderante en el proceso de aprendizaje: uno de los

mejores caminos para detectar estas rupturas ocultas de enlaces es diseñando un experimento, que tiene que involucrar un centro quiral si ha de suceder tal ruptura.

Pero, ¿cómo sabemos que (−)-2-metil-1-butanol tiene la configuración III? Su configuración ha sido relacionada de la misma manera con la de otro compuesto, y la de éste con la de otro más, y así sucesivamente, hasta volver finalmente al ácido (+)-tartárico y al análisis por rayos X de Bijvoet.

Se dice que el (−)-2-metil-1-butanol, el (+)-cloruro y el (+)-ácido tienen configuraciones similares (o *iguales*). Los enantiómeros de estas sustancias, el (+)-alcohol, el (−)-cloruro y el (−)-ácido forman otro conjunto de compuestos de configuración similar. Se dice que el (−)-alcohol y el (−)-cloruro, por ejemplo, tienen configuraciones *opuestas*. Veremos que, generalmente, estamos más interesados en saber si dos compuestos tienen configuraciones similares u opuestas que en conocer la configuración real de cualquiera de ellos; es decir, nos interesan más las configuraciones *relativas* que las *absolutas*.

En este conjunto de compuestos con configuraciones similares, observamos que dos son dextrógiros y el tercero es levógiro. El signo de rotación es importante como medio para seguir la pista de un isómero determinado, tal como podríamos usar el punto de ebullición o el índice de refracción para distinguir si se tiene *n*-butano o isobutano, *una vez asignadas sus configuraciones*; pero el hecho de que dos compuestos tengan igual u opuesto signo de rotación, tiene poco significado en sí: pueden tener configuraciones similares o no.

Las tres sustancias han sido especificadas como *S*, pero esto se debe a que, casualmente, $—CH_2Cl$ y —COOH tienen la misma prioridad relativa que $—CH_2OH$. Si reemplazáramos cloro por deuterio (*Problema*: ¿Cómo podría hacerse?), se especificaría el producto como *R*; sin embargo, es evidente que tendría la misma configuración que el alcohol, el halogenuro y el ácido. Si volvemos al cloruro de *sec*-butilo y al 1,2-diclorobutano, observaremos, efectivamente, que las configuraciones similares I y II *tienen* especificación distinta, siendo uno *S*, y el otro, *R*; en este caso, un grupo de prioridad inferior ($—CH_3$) a la del $—C_2H_5$ se convierte en uno de prioridad mayor ($-CH_2Cl$). No podemos decidir si dos compuestos tienen la misma configuración u opuesta por inspección de las letras usadas para especificar sus configuraciones; debemos establecer y comparar las configuraciones absolutas indicadas por dichas letras.

4.25 Pureza óptica

Las reacciones en las que no se rompen enlaces con centros quirales pueden emplearse para obtener otro tipo de información de gran importancia: las rotaciones específicas de compuestos ópticamente puros. Así, por ejemplo, el 2-metil-1-butanol obtenido del aceite de fusel (que tiene una rotación específica de $-5{,}90°$) es *ópticamente puro* —como la mayoría de las sustancias quirales de origen biológico—; es decir, se compone enteramente de uno de los enantiómeros, sin ninguna contaminación de su imagen especular. Cuando se trata el material con cloruro de hidrógeno, el 1-cloro-2-metilbutano obtenido resulta tener una rotación específica de $+1.67°$. Puesto que no se ha roto ningún enlace con el centro quiral, cada molécula de alcohol con configuración III es convertida en una de cloruro con configuración IV; como el primero era ópticamente puro, el segundo, con rotación específica de $+1{,}67°$, también lo es. Una vez establecida esta *rotación máxima*, cualquiera puede precisar la pureza óptica de una muestra del 1-cloro-2-metilbutano en unos minutos con sólo medir su rotación específica.

Si una muestra del cloruro tiene una rotación de $+0{,}835°$, sea, un 50 % del máximo, se dice que tiene una *pureza óptica* del 50 %. Consideramos que los componentes de la mezcla son el isómero (+) y el (±); no el isómero (+) y el isómero (−). (*Problema*: ¿En qué porcentaje se encuentran los isómeros (+) y (−) en esta muestra?)

4.26 Reacciones de moléculas quirales. Generación de un segundo centro quiral

Volvamos a la reacción que sirvió de ejemplo en la sección 4.23, la cloración por radicales libres del cloruro de *sec*-butilo, concentrándonos esta vez en uno de los otros productos, uno en el que se genera un segundo centro quiral: el 2,3-diclorobutano. Vimos (Sec. 4.18) que esta sustancia existe en tres formas estereoisómeras, una *meso* y dos enantiómeras.

$$\underset{\text{Cloruro de }sec\text{-butilo}}{CH_3CH_2-\overset{*}{C}H(Cl)-CH_3} \xrightarrow{Cl_2,\ \text{calor o luz}} \underset{\text{2,3-Diclorobutano}}{CH_3-\overset{*}{C}H(Cl)-\overset{*}{C}H(Cl)-CH_3} + \text{otros productos}$$

Supongamos que partimos del cloruro de *sec*-butilo ópticamente activo (por ejemplo, el isómero *S*), efectuamos la cloración y separamos los 2,3-diclorobutanos de los demás productos por destilación fraccionada (o sea, de los isómeros 1,2-, 2,2-, etc.). ¿Qué estereoisómeros puede contener nuestra muestra?

La figura 4.4 indica el curso de la reacción. Se ilustran tres aspectos importantes:

(1) Puesto que no se ha roto ningún enlace con el centro quiral original, C-2, se retiene su configuración en todos los productos. Esto es común a todos los casos en los que se genera un segundo centro quiral.

(2) Hay dos configuraciones posibles para el nuevo centro quiral, C-3, y se forman

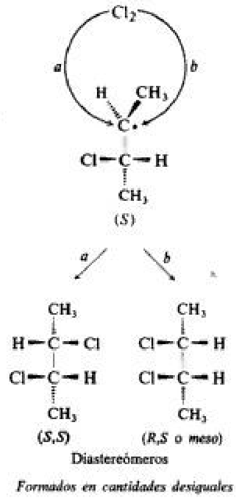


Fig. 4.4 Generación de un segundo centro quiral. La configuración del centro quiral original no cambia. El cloro se combina según (*a*) o (*b*) para dar diastereómeros en cantidades desiguales.

ambas; en este caso resultan de los ataques (*a*) y (*b*) por lados opuestos de la parte plana del radical libre, dando los productos diastereómeros *S,S* y *R,S* (o *meso*).

En algunas reacciones, pueden no generarse ambas configuraciones, pero siempre debemos considerar la *posibilidad* de que sí se generen; éste es nuestro punto de partida. (Volveremos sobre este punto en la Sec. 9.1.)

(3) Los productos diastereómeros se generan en cantidades distintas, en este caso porque el ataque (*a*) y el (*b*) no son igualmente probables. Esto debe ser común a todos los casos en los que se generan productos diastereómeros.

En la sección 4.22 vimos que la generación del primer centro quiral da cantidades iguales de enantiómeros; es decir, se forma la modificación racémica. Ahora observamos que la generación de un segundo centro quiral en un compuesto que ya es ópticamente activo produce una sustancia activa que contiene cantidades distintas de diastereómeros.

Supongamos (como efectivamente es el caso) que los productos del cloruro de (*S*)-*sec*-butilo presentan una razón *S,S*:*meso* de 29:71. ¿Qué obtendríamos de la cloración de cloruro de (*R*)-*sec*-butilo? Obtendríamos productos *R,R* y *meso*, y la razón *R,R*:*meso* sería exactamente 29:71. Cualquiera que sea el factor que favorezca al producto *meso* a expensas del *S,S*, también favorecerá al producto *meso* sobre el *R,R*, y exactamente en el mismo grado.

Finalmente, ¿qué se espera obtener del cloruro de *sec*-butilo racémico ópticamente inactivo? El isómero *S* presente daría los productos *S,S* y *meso* con una razón de 29:71; el isómero *R* formaría los compuestos *R,R* y *meso*, también en la razón 29:71. Puesto que hay exactamente la misma cantidad de reactivos *R* y *S*, los dos conjuntos de productos se equilibrarían recíprocamente, obteniéndose los productos racémico y *meso* en la razón 29:71; es decir, reactivos ópticamente inactivos producen sustancias también inactivas.

Un aspecto requiere estudio adicional. ¿Por qué se forman cantidades desiguales de diastereómeros? Porque el radical intermediario 3-cloro-2-butilo de la figura 4.4 ya contiene

un centro quiral, y carece de la simetría necesaria para el ataque sea igualmente probable por ambas caras. (Constrúyase un modelo del radical y asegúrese de que esto es así.)

4.27 Reacciones de moléculas quirales con reactivos ópticamente activos. Resolución

Hasta el momento, sólo hemos estudiado las reacciones de compuestos quirales con reactivos ópticamente inactivos; ahora nos ocuparemos de reacciones con reactivos *activos* y examinaremos una de sus aplicaciones más útiles: **la resolución de una modificación racémica**; es decir, *la separación en enantiómeros de una modificación racémica.*

Sabemos que cuando reativos inactivos forman un compuesto quiral, resulta una mezcla racémica (Sec. 4.22). Sabemos también que los enantiómeros que la constituyen tienen propiedades físicas idénticas (exceptuando la dirección de rotación de la luz polarizada), por lo que no puede separarse por los medios usuales de destilación o cristalización fraccionadas. Sin embargo, en este libro hay referencias frecuentes a experimentos, realizados con el empleo de compuestos ópticamente activos, como el alcohol (+)-*sec*-butílico, el (−)-2-bromooctano, el cloruro de (−)-α-feniletilo, la (+)-α-fenilpropionamida. ¿Cómo se obtienen tales compuestos ópticamente activos?

Algunas sustancias ópticamente activas se obtienen de fuentes naturales, dado que por lo general los organismos vivos sólo producen un enantiómero del par. Así, solamente se forma el (−)-2-metil-1-butanol en la fermentación de los almidones con levadura, y sólo el ácido (+)-láctico, $CH_3CHOHCOOH$, en la contracción muscular; de los jugos de frutas solamente se obtiene el ácido (−)-málico, $HOOCCH_2CHOHCOOH$; y de la corteza de la cinchona sólo la (−)-quinina. De hecho, tratamos con sustancias ópticamente activas en un grado cuya magnitud tal vez no logramos imaginar. Nos alimentamos de pan y carne ópticamente activos; vivimos en casas, usamos ropas y leemos libros, todo hecho de celulosa ópticamente activa. Las proteínas que constituyen nuestros músculos y demás tejidos, el glicógeno del hígado y de la sangre, las enzimas y hormonas que nos hacen crecer y que regulan nuestros procesos metabólicos, son sustancias ópticamente activas. Los compuestos naturales son ópticamente activos porque las enzimas que provocan su formación —y a menudo las materias primas de las que están hechas— son, a su vez, ópticamente activas. Sólo podemos especular en cuanto al origen de las enzimas ópticamente activas.

Se ha detectado la presencia de aminoácidos, las unidades que constituyen las proteínas, en meteoritos, pero en cantidades tan pequeñas que se ha especulado que «lo que aparenta ser el golpeteo de pies celestiales, probablemente sólo sea la huella digital de un pulgar terrenal». Una parte de las pruebas de que los aminoácidos encontrados en un meteorito por Cyril Ponnamperuna (Universidad de Maryland) son realmente de origen extraterrestre, es el hecho de que son ópticamente *inactivos*, y no activos, como lo hubiesen sido contaminantes terrestres procedentes de fuentes biológicas.

Con estos compuestos de origen natural se pueden hacer otras sustancias ópticamente activas. Por ejemplo, hemos visto (Sec. 4.24) cómo se puede convertir el (−)-2-metil-1-butanol en el cloruro o en el ácido correspondiente sin perder su configuración; estos compuestos activos pueden convertirse, a su vez, en muchos otros.

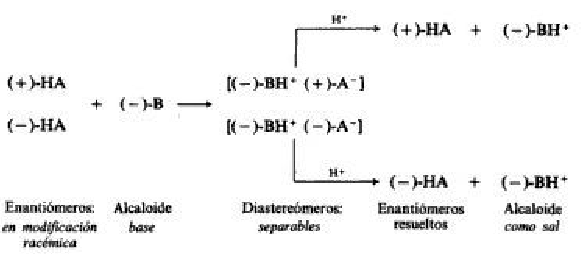
La mayoría de los compuestos activos se obtiene por resolución de una modificación racémica, es decir, por separación de ésta en sus enantiómeros. La mayoría de tales resoluciones se logran por medio de reactivos que son ópticamente activos, que son generalmente de origen natural.

La mayor parte de las resoluciones efectuadas dependen de la reacción de bases orgánicas con ácidos para dar sales. Por ejemplo, supongamos que hemos preparado el ácido racémico (±)-HA. De varias plantas es posible aislar ciertas bases muy complejas, llamadas *alcaloides* (es decir, *semejantes a los álcalis*), entre las que figuran cocaína, morfina, estricnina y quinina. La mayoría de estos alcaloides son producidos por las plantas en sólo una de dos formas enantiómeras posibles, por lo que son ópticamente activos. Tomemos una de estas bases, por ejemplo, una levógira, (−)-B, y mezclémosla con nuestro ácido racémico (±)-HA. El ácido está presente en dos configuraciones, mientras que la base solamente en una, por lo que resultarán cristales de dos sales diferentes, $[(-)\text{-BH}^+\ (+)\text{-A}^-]$ y $[(-)\text{-BH}^+\ (-)\text{-A}^-]$.

¿Cuál es la relación entre estas dos sales? No son superponibles, puesto que no lo son las partes ácidas. No son imágenes especulares, puesto que no lo son las partes básicas; estas sales son estereoisómeros que no son enantiómeros, por lo que son *diastereómeros*.

Estas sales diastereómeras tienen, por supuesto, propiedades físicas diferentes, incluyendo la solubilidad en un disolvente determinado, por lo que se pueden separar por cristalización fraccionada. Una vez separadas ambas sales, se puede recuperar de ellas el ácido ópticamente activo por adición de un ácido mineral fuerte, el cual desplaza al orgánico, más débil. Si la sal ha sido purificada cuidadosamente para eliminar toda traza de su diastereómero, entonces el ácido obtenido de ella es *ópticamente puro*. Entre los alcaloides que se suelen emplear para este propósito figuran la (−)-brucina, la (−)-quinina, la (−)-estricnina y la (+)-cinconina.

La resolución de bases orgánicas se realiza invirtiendo el procedimiento recién descrito: se usan ácidos ópticamente activos de origen natural, como el ácido (−)-málico, por ejemplo. La resolución de alcoholes, de especial importancia en síntesis, presenta un problema especial: puesto que ni son apreciablemente ácidos ni básicos, los alcoholes no pueden ser resueltos por formación directa de sales, pero sí por medio de una adaptación bastante ingeniosa del método recién descrito: se les conecta un «mango» ácido que permite la formación de sales, y se elimina cuando ya no se necesite.



También pueden resolverse compuestos distintos de bases y ácidos orgánicos o alcoholes. Aunque la química específica puede diferir de la formación de sales descrita, el principio

permanece igual: **por medio de un reactivo ópticamente activo, una modificación racémica se convierte en una mezcla de diastereómeros que se puede separar.**

4.28 Reacciones de moléculas quirales. Mecanismo de la cloración por radicales libres

Hemos estudiado solamente reacciones de moléculas quirales en las que no se rompen enlaces al centro quiral. ¿Cuál es la estereoquímica de reacciones en las que se *rompen* enlaces al centro quiral? La respuesta es: *depende.* Depende del *mecanismo* del proceso que se está realizando; debido a esto, a menudo la estereoquímica puede proporcionarnos información acerca de una reacción que no podríamos obtener de ninguna otra forma.

Así, por ejemplo, la estereoquímica desempeñó un papel importante en el establecimiento del mecanismo que fue la base de todo nuestro estudio de la halogenación de alcanos (Cap. 3). Los pasos propagadores de este mecanismo son:

(2a) $$X\cdot + R{-}H \longrightarrow H{-}X + R\cdot$$

(3a) $$R\cdot + X_2 \longrightarrow R{-}X + X\cdot$$

Hasta 1940, las pruebas existentes eran igualmente consecuentes con los pasos alternativos siguientes:

(2b) $$X\cdot + R{-}H \longrightarrow R{-}X + H\cdot$$

(3b) $$H\cdot + X_2 \longrightarrow H{-}X + X\cdot$$

Para distinguir entre estos dos mecanismos, H. C. Brown, M. S. Kharash y T. H. Chao (Universidad de Chicago) realizaron la halogenación fotoquímica del (*S*)-(+)-1-cloro-2-metilbutano ópticamente activo. Obtuvieron, desde luego, varios productos isómeros, correspondientes al ataque en diversos lugares de la molécula. (*Problema*: ¿Cuáles eran estos productos?) Concentraron su atención en uno solo de ellos: el 1,2-dicloro-2-metil-butano que resulta de la sustitución en el centro quiral (C-2).



(*S*)-(+)-1-Cloro-2-metilbutano *Opticamente activo* — (±)-1,2-Dicloro-2-metilbutano *Opticamente inactivo*

La base para la planificación del experimento fue la siguiente: ambos mecanismos diferían en cuanto a si el radical libre alquílico es o no un intermediario. Suponían que la estructura más probable para tal radical era *plana* —lo que realmente es muy probable—, con lo que perdería su quiralidad original. El cloro se uniría con iguales posibilidades a una u otra cara, con lo que se formaría un producto racémico ópticamente inactivo; es decir, la reacción tendría lugar *con racemización* (véase Fig. 4.5).

Para el mecanismo alternativo, en el que el cloro se uniría a la molécula mientras se desplaza el hidrógeno, no podían formular ningún pronóstico, excepto que la formación de un producto ópticamente inactivo sería altamente improbable: no había ninguna razón para esperar que el ataque *por detrás* (en la cara opuesta al hidrógeno) tuviera lugar exactamente

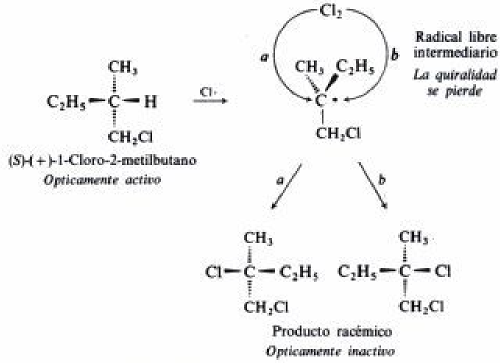


Fig. 4.5 Racemización por formación de radical libre. El cloro se une a ambas caras del radical libre, según (*a*) o (*b*), para dar enantiómeros en cantidades iguales.

en la misma proporción que *por delante*. (En los desplazamientos iónicos, el ataque es, por lo general, por detrás.)

Por destilación fraccionada cuidadosa, separaron de la mezcla de reacción el 1,2-dicloro-2-metilbutano y determinaron que era *ópticamente inactivo*, por lo que concluyeron que el mecanismo que involucra radicales libres alquílicos, (2a), (3a), es correcto. Este mecanismo se acepta ahora sin discusión; en la sección 2.21 vimos cómo las fuerzas relativas de los enlaces hidrógeno-cloro y carbono-cloro fuerzan la reacción a que siga este curso. Actualmente, se menciona el trabajo de Brown, Kharasch y Chao como prueba del comportamiento estereoquímico de radicales libres, con inversión total del significado original del trabajo.

Estamos comenzando a apreciar que la estereoquímica proporciona al químico orgánico una de sus armas más poderosas para descubrir lo que sucede en una reacción.

PROBLEMAS

1. ¿Qué significa cada uno de los conceptos siguientes?:

(a) actividad óptica
(b) dextrógiro
(c) levógiro
(d) rotación específica
(e) quiralidad
(f) molécula quiral
(g) centro quiral
(h) superponible

(i) enantiómeros
(j) diastereómeros
(k) compuesto *meso*
(l) modificación racémica
(m) configuración
(n) conformaciones
(o) *R*
(p) *S*
(q) +
(r) −
(s) isómeros configuracionales
(t) isómeros conformacionales.

2. (a) ¿Cuál es la condición necesaria y suficiente para la enantiomería? (b) ¿Cuál es una condición necesaria, pero no suficiente, para la actividad óptica? (c) ¿Qué condiciones deben cumplirse para observar la actividad óptica? (d) A partir de su fórmula, ¿cómo puede decidirse si un compuesto existe o no como enantiómero? (e) ¿Qué restricciones deben aplicarse al empleo de fórmulas planas en (d), si es que las hay? ¿Al empleo de modelos en (d)? (f) ¿Cómo se procede exactamente para decidir si una molécula debe especificarse como *R* o como *S*?

3. Compárense las formas dextrógira y levógira del alcohol *sec*-butílico, $CH_3CH_2CHOHCH_3$, con respecto a:
(a) punto de ebullición
(b) punto de fusión
(c) densidad relativa
(d) rotación específica
(e) índice de refracción
(f) solubilidad en 100 g de agua
(g) velocidad de reacción con HBr
(h) espectro infrarrojo
(i) espectro RMN
(j) adsorción en alúmina
(k) tiempo de retención en cromatografía de gases
(l) especificación como *R* o *S*

4. ¿Cuáles de los siguientes objetos son quirales?
(a) clavo, tornillo, tijeras, cuchillo, carrete de hilo;
(b) guante, zapato, calcetín, suéter, chaqueta, bufanda anudada al cuello;
(c) canica, pelota de goma, Pirámide de Cheops, hélice (Sec. 40.16), doble hélice (Sec. 41.8);
(d) pelota de *basketball*, pelota de fútbol, raqueta de tenis, palo de golf, bate de béisbol, cañón de escopeta, cañón de fusil;
(e) su mano, su pie, su oreja, su nariz, usted mismo.

5. Suponiendo que sus manos tengan igual fuerza y destreza, ¿cuáles de las operaciones siguientes podría ejecutar con igual velocidad y eficacia?
(a) meter un tornillo, serrar una tabla, taladrar un agujero;
(b) abrir una puerta, abrir una lata de gaseosa, abrir un bote de café, abrir el grifo del agua caliente;
(c) escribir su nombre, sacar punta a un lápiz, lanzar una pelota, estrechar la mano con otra mano derecha, pasar a la página siguiente.

6. Dibújense y especifíquense como *R* o *S* los enantiómeros (de haberlos) de:
(a) 3-bromohexano
(b) 3-cloro-3-metilpentano
(c) 1,2-dibromo-2-metilbutano
(d) 1,3-dicloropentano
(e) 3-cloro-2,2,5-trimetilhexano
(f) 1-deutero-1-clorobutano, $CH_3CH_2CH_2CHDCl$

7. (a) ¿Cuál es el alcano quiral de peso molecular más bajo? Dibújense fórmulas estereoquímicas de los enantiómeros y especifíquense como *R* o *S*. (b) ¿Existe otro alcano de igual peso molecular que también sea quiral? Si lo hay, dése su estructura y nombre, y especifíquense los enantiómeros como *R* o *S*.

8. Escríbanse fórmulas estereoquímicas para todos los posibles estereoisómeros de los compuestos siguientes. Márquense pares enantiómeros y compuestos *meso*. Indíquese qué isómeros, una vez separados de todos los demás, serán ópticamente activos. Asígnese la especificación *R/S* a un isómero de cada conjunto.
(a) $CH_3CHBrCHOHCH_3$
(b) $CH_3CHBrCHBrCH_2Br$
(c) $C_6H_5CH(CH_3)CH(CH_3)C_6H_5$
(d) $CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$
(e) $CH_3CH(C_6H_5)CHOHCH_3$
(f) $CH_3CHOHCHOHCHOHCH_2OH$
(g) $HOCH_2(CHOH)_2CH_2OH$
(h) $CH_2—CHCl$ / $CH_2—CHCl$ (anillo de cuatro miembros) *(Constrúyanse modelos)*
(i) $CH_2—CHCl$ / $CHCl—CH_2$ (anillo de cuatro miembros)

(j) cloruro de *n*-butiletilmetil-*n*-propilamonio, $(RR'R''R'''N)^+Cl^-$. (Véase Sec. 1.12.)
(k) cloruro de *sec*-butiletilmetil-*n*-propilamonio.

9. (a) En el transcurso de un estudio de la cloración del propano, se aislaron cuatro productos (A, B, C y D) de fórmula $C_3H_6Cl_2$. ¿Cuáles son sus estructuras?

(b) Se continuó la cloración, y el número de productos triclorados ($C_3H_5Cl_3$) obtenidos en cada caso se determinó por cromatografía en fase gaseosa: A dio un derivado triclorado; B, dos; C y D dieron tres cada uno. ¿Cuál es la estructura de A? ¿De B? ¿De C y D?

(c) Por otro método de síntesis se obtuvo el compuesto C en forma ópticamente activa; entonces, ¿cuál es la estructura de C? ¿De D?

(d) Cuando se sometió a cloración el compuesto C ópticamente activo, uno de los tricloropropanos obtenidos (E) resultó ópticamente activo, mientras que los otros dos, no. ¿Cuál es la estructura de E? ¿De los otros dos?

10. Dibújense isómeros configuracionales (si los hay) de: (a) CH_2BrCH_2Cl; (b) $CH_3CHBrCH_2Cl$. (c) Dibújense todos los confórmeros para cada sustancia de (a) y (b). Márquense los pares de enantiómeros conformacionales.

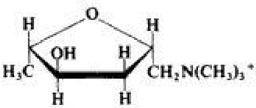
11. El confórmero más estable del cloruro de *n*-propilo, $CH_3CH_2—CH_2Cl$, es el *oblicuo*. ¿Qué indica esto en cuanto a la interacción entre —Cl y —CH_3? ¿Cómo se explica esta interacción? (*Sugerencia:* Véase Sec. 1.19.)

12. (a) ¿Cuál debe ser el momento dipolar de la conformación *anti* del 1,2-dicloroetano, $CH_2Cl—CH_2Cl$? (b) A 32 °C y en fase gaseosa, el momento dipolar medido para el 1,2-dicloroetano es de 1.12 D. ¿Qué revela este hecho acerca de la composición conformacional de este compuesto? (c) El momento dipolar de una mezcla de X e Y está dado por la expresión

$$\mu^2 = N_X\mu_X{}^2 + N_Y\mu_Y{}^2$$

donde N es la fracción molar de cada tipo de molécula. A partir de los momentos de enlace se ha estimado que la conformación *oblicua* de 1,2-dicloroetano debería tener un momento dipolar de aproximadamente 3.2 D. Calcúlese la composición conformacional del 1,2-dicloroetano a 32 °C en fase gaseosa.

13. Es febrero de 1929. En una solitaria cabaña en Devonshire, un micólogo aficionado de edad mediana, George Harrison, había muerto poco después de haber comido un estofado de setas preparado por él mismo con casquetes de verruga (*Amanita rubescens*) recolectadas en el cercano bosque Five-Acre. Causa de la muerte: envenenamiento por *muscarina*, un alcaloide que se encuentra en el agárico de la mosca (*Amanita muscaria*).



Muscarina
Un alcaloide que se encuentra en la seta *Amanita muscaria*

Usted es *sir* James Lubbock, analista del Home Office, y se le ha pedido ayuda para resolver un problema difícil para la investigación: acaso (a) una *Amanita muscaria* llegó casualmente a la ración de *Amanita rubescens*, muy parecida, pero inocua; o (b) fue añadida deliberadamente una dosis letal de muscarina sintética (hurtada de algún laboratorio de Londres) a la olla del estofado —quizá por el amante de la bella señora Harrison.

Usted dispone de una solución de la muscarina que ha aislado del estofado sobrante, un laboratorio bien equipado (para 1929) y 10 minutos. Describa lo que puede hacer para dar una respuesta definitiva a la pregunta: ¿Hubo un agárico de la mosca en la comida del señor Harrison, o echó a perder, con premeditación y alevosía, el cocido un segundo cocinero?

14. Se lleva a cabo cada una de las siguientes reacciones y se separan los productos por destilación fraccionada o recristalización cuidadosas. Indíquense cuántas fracciones se obtendrían en cada reacción. Escríbanse fórmulas estereoquímicas para el o los compuestos que constituyen cada fracción, dándole a cada una su especificación *R/S*. Indíquese para cada fracción, tal como se recoge, si es ópticamente activa o inactiva.

(a) *n*-pentano + Cl_2 (300 °C) ⟶ $C_5H_{11}Cl$;
(b) 1-cloropentano + Cl_2 (300 °C) ⟶ $C_5H_{10}Cl_2$;
(c) (*S*)-2-cloropentano + Cl_2 (300 °C) ⟶ $C_5H_{10}Cl_2$;
(d) (*R*)-2-cloro-2,3-dimetilpentano + Cl_2 (300 °C) ⟶ $C_7H_{14}Cl_2$;
(e) *meso*-$HOCH_2CHOHCHOHCH_2OH$ + HNO_3 ⟶ $HOCH_2CHOHCHOHCOOH$;
(f) (*S*)-3-cloro-1-buteno + HCl ⟶ 2,3-dicloro-2-metilbutano;
(g) racémico $C_6H_5COCHOHC_6H_5$ + H_2/Ni (catalizador) ⟶ $C_6H_5CHOHCHOHC_6H_5$.

15. Dése la configuración absoluta y la especificación *R/S* de los compuestos E-K.

(a) (*R*)-$HOCH_2CHOHCH{=}CH_2$ + $KMnO_4$ alcalino, frío ⟶ E (ópticamente activo) + F (ópticamente inactivo); E y F son $HOCH_2CHOHCHOHCH_2OH$
(b) (*S*)-1-cloro-2-metilbutano + Li, luego + CuI ⟶ G
(c) G + (*S*)-1-cloro-2-metilbutano ⟶ H
(d) (*R*,*R*)-$HOCH_2CHOHCHOHCH_2OH$ + HBr ⟶ I ($HOCH_2CHOHCHOHCH_2Br$)
(e) (*R*)-2-etil-3-metil-1-penteno ($CH_3CH_2CH(CH_3)C(C_2H_5){=}CH_2$) + H_2/Ni ⟶ J (ópticamente activo) + K (ópticamente inactivo); tanto J, como K son C_8H_{18}.

16. Se hace reaccionar un exceso del ácido racémico $CH_3CHClCOOH$ con (*S*)-2-metil-1-butanol, para formar el éster,

$$CH_3CHCl\underset{\underset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}OCH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$$

destilando luego cuidadosamente la mezcla obtenida. Se recogen tres fracciones, cada una de ellas ópticamente activa. Escríbanse fórmulas estereoquímicas para el o los compuestos que conforman cada fracción.

5

Halogenuros de alquilo

Sustitución nucleofílica alifática

5.1 Química homolítica y heterolítica

Como ciencia, la química debe su existencia, por supuesto, al cambio químico: la conversión de una sustancia en otra. Moléculas antiguas son transformadas en otras nuevas, lo cual significa que deben romperse enlaces antiguos para generar otros nuevos; en su mayoría enlaces covalentes, en lo que respecta a la química orgánica.

Hemos visto que la ruptura de un enlace covalente puede ocurrir de dos maneras fundamentalmente diferentes (Sec. 1.14), dependiendo de lo que suceda con los dos electrones que forman el par enlazante: en la homólisis, va un electrón a cada fragmento; en la heterólisis, van ambos electrones al mismo fragmento. Los sustantivos «homólisis» y «heterólisis» sólo se utilizan en su sentido literal (Sec. 1.14), para indicar la *ruptura* de enlaces. No obstante, los adjetivos «homolítico» y «heterolítico» —a falta de términos más adecuados— se emplean en un sentido más general, para incluir también el proceso de la construcción de enlaces, pudiéndose definir así dos clases muy amplias de reacciones orgánicas.

Por consiguiente, las **reacciones homolíticas** son aquellas en las que se quitan —o se proporcionan— los electrones del par enlazante *individualmente*, tanto si se rompen enlaces,

$$\mathrm{A{:}B} \longrightarrow \mathrm{A\cdot} + \mathrm{\cdot B}$$

como si se forman,

$$\mathrm{A\cdot} + \mathrm{\cdot B} \longrightarrow \mathrm{A{:}B}$$

o si se rompen y forman simultáneamente,

$$\text{C}\cdot + \text{A:B} \longrightarrow \text{C:A} + \cdot\text{B}$$

cada uno de los átomos que se separan lleva uno de los electrones enlazantes, y cada uno de los átomos que se juntan, proporciona uno de los electrones de enlace.

Reacciones heterolíticas son aquellas en las cuales los electrones enlazantes se quitan —o se proporcionan— *en pares*. Tanto si se rompen enlaces,

$$\text{A:B} \longrightarrow \text{A} + \text{:B}$$

como si se forman,

$$\text{A} + \text{:B} \longrightarrow \text{A:B}$$

o si se rompen y forman simultáneamente,

$$\text{C:} + \text{A:B} \longrightarrow \text{C:A} + \text{:B}$$

uno de los átomos que se separa lleva ambos electrones de enlace, y uno de los átomos que se une proporciona el par.

La química homolítica es, por tanto, la química del electrón impar, mientras que la química heterolítica es la del par de electrones. Mientras la primera se ocupa de partículas neutras, conocidas como radicales libres, la segunda tiene que ver con cargas positivas y negativas, es decir, con cationes y aniones. Las reacciones homolíticas suelen producirse en la fase gaseosa, o en disolventes cuya función principal se reduce a proporcionar un medio inerte que permita el movimiento libre de moléculas reaccionantes. Las reacciones heterolíticas se realizan generalmente en solución, y los disolventes tienen, como veremos, efectos muy poderosos; la magnitud de su poder está empezando a conocerse ahora.

Hasta aquí, la reacción que más nos ha venido ocupando —la sustitución de radicales, ilustrada por la halogenación de los alcanos— forma parte de la química homolítica. Comencemos ahora el estudio de la química heterolítica. La mayor parte de la química orgánica es heterolítica, siendo ésta la que más trataremos en el resto del libro. Tal como sucede con la halogenación, la reacción con la que empezaremos es una sustitución, pero de un tipo muy diferente: es heterolítica y del tipo específico llamado *sustitución nucleofílica alifática*.

5.2 Velocidad relativa de reacciones competitivas

En el estudio de la sustitución nucleofílica ampliaremos enormemente nuestra comprensión del principio que sustenta toda la química orgánica: que el comportamiento químico depende de la estructura molecular. Antes de avanzar, recordemos cómo, en general, abordamos la cuestión del comportamiento químico.

En un reactor hay una colección de moléculas, golpeando a ciegas en todas las direcciones, chocando entre sí. Hay, en principio, varias opciones para ellas: diversas reacciones que pueden llegar a sufrir. La que sucede realmente —o al menos predomina— es aquélla que *va más velozmente*. Por tanto, el comportamiento químico se reduce a una cuestión de la *velocidad relativa de reacciones que compiten.*

Como vimos en nuestro estudio de la halogenación de alcanos, las velocidades relativas de las reacciones determinan:

(a) *Qué* sucede: un átomo de halógeno, por ejemplo, se une a un hidrógeno del metano, extrayendo el hidrógeno; la alternativa, la unión al carbono con expulsión de un átomo de hidrógeno, es muchísimo más lenta, y de hecho no sucede (Sec. 2.21).

(b) *Dónde* sucede: un átomo de halógeno prefiere extraer un hidrógeno del etano, antes que del metano; extrae un hidrógeno terciario con preferencia a uno primario (Sección 3.23).

(c) Incluso, *si* sucede: un átomo de cloro extrae hidrógeno de un alcano, mientras que uno de yodo, no, porque se combina más rápidamente con otro átomo de yodo (Sec. 2.20).

Una reacción química es, en consecuencia, el resultado de una *competencia*: es una carrera ganada por el corredor más veloz. Aprendimos, además, que el factor más importante que determina la velocidad de una reacción es la energía de activación. Lo que tiende a hacer nuestra colección de moléculas es, en general, *lo que resulta más fácil para ellas*: siguen el curso que demanda menos energía, o sea, sufren la reacción con la menor E_{act}.

Y, finalmente, para ayudarnos a comprender la E_{act} —a interpretarla y, a veces, incluso a predecirla— disponemos de nuestra importantísima herramienta intelectual: el estado de transición. Cuanto más estable sea el estado de transición en relación con el reactivo, menor será la E_{act} y más rápida la reacción. El concepto del estado de transición es nuestra unión mental entre la estructura molecular y el comportamiento químico.

Lo expuesto anteriormente se basa en la premisa de que los productos *que obtengamos* de una reacción química, y sus proporciones relativas, reflejan la velocidad relativa a la que *se forman* inicialmente; es decir, una vez formado, un producto particular se mantiene sin cambio hasta que se completa la reacción. Para la mayoría de las reacciones que estudiamos, esta premisa es correcta; en las condiciones utilizadas, la mayoría de las reacciones orgánicas son esencialmente irreversibles, es decir, son reacciones en un solo sentido.

Pero *no siempre* éste es el caso. Algunas reacciones son reversibles, y existe un equilibrio entre los diversos productos; lo que obtenemos así, refleja el producto que resulta favorecido por el equilibrio, no el que inicialmente se forma más rápido. Veremos más adelante ejemplos de este tipo de comportamiento. En consecuencia, para una reacción orgánica, la irreversibilidad no es algo que podamos dar simplemente por supuesto; ha de ser comprobada experimentalmente, y sólo una vez que haya sido comprobada estamos justificados en interpretar la composición de los productos basándonos en la velocidad relativa.

En nuestro estudio de la sustitución nucleofílica tendremos mucho que ver con la competencia entre posibles vías de reacción: en este capítulo, la competencia entre diversos mecanismos para la propia sustitución; en otros, la competencia entre sustitución nucleofílica y una reacción de un tipo totalmente diferente, la eliminación. Nos ocuparemos de la velocidad relativa a la que tienen lugar estas reacciones competitivas y de las clases de estados de transición por los que pasan. Lo que es más importante, estudiaremos los factores que determinan la estabilidad de estos estados de transición, factores con los que operaremos en el resto de nuestro estudio de la química orgánica.

5.3 Estructura de los halogenuros de alquilo. El grupo funcional

En esta introducción a la sustitución nucleofílica, trataremos principalmente una familia de compuestos que ya nos resulta familiar, los *halogenuros de alquilo*. Los halogenuros de alquilo tienen la fórmula general RX, donde R representa un grupo alquilo o alquilo sustituido.

R

Un halogenuro de alquilo

La característica principal de la estructura del halogenuro de alquilo es el átomo de halogenuro, —X, y las reacciones características de un halogenuro de alquilo son las que tienen lugar en el halógeno. *El átomo o grupo que define la estructura de una familia particular de compuestos orgánicos y, al mismo tiempo, determina sus propiedades se llama* **grupo funcional**.

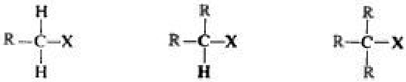
En los halogenuros de alquilo, el grupo funcional es el halógeno. No debemos olvidar que un halogenuro de alquilo tiene un grupo alquilo unido a este grupo funcional; en condiciones apropiadas, estas partes alquílicas sufrirán las reacciones típicas de los alcanos. No obstante, las reacciones que son *características* de la familia son las que ocurren en el átomo de halógeno.

Por tanto, los diversos grupos funcionales son parte importante de la química orgánica. Aprenderemos a asociar un conjunto particular de propiedades con un grupo determinado dondequiera que lo hallemos. Cuando nos encontramos con una molécula complicada que contiene varios grupos funcionales diferentes, podemos esperar que las propiedades de esta molécula sean aproximadamente una mezcla de las propiedades de los distintos grupos presentes. Un compuesto que contiene —X y —OH es a un tiempo un halogenuro de alquilo y un alcohol; dependiendo de las condiciones experimentales, puede sufrir reacciones características de ambos tipos de compuestos. Las propiedades de un grupo pueden verse modificadas, por supuesto, por la presencia de otro grupo, y para nosotros es importante entender estas modificaciones; sin embargo, nuestro punto de partida es la química de grupos funcionales individuales.

En este capítulo estudiaremos los halogenuros de alquilo de una forma sistemática. Delinearemos su química, para concentrarnos luego en su reacción más importante: la sustitución nucleofílica.

5.4 Clasificación y nomenclatura de los halogenuros de alquilo

Clasificamos un átomo de carbono como *primario, secundario* o *terciario*, según el número de otros átomos de carbonos unidos a él (Sec. 3.11). Se clasifica un halogenuro de alquilo de acuerdo con el tipo de carbono que sea portador del halógeno:



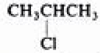
Primario (1°) — Secundario (2°) — Terciario (3°)

Como miembros de la misma familia, con el mismo grupo funcional, los halogenuros de alquilo de las diversas clases tienden a dar el mismo tipo de reacciones. Sin embargo, difieren en la velocidad de reacción, y estas divergencias pueden originar otras diferencias, más profundas.

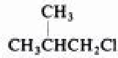
Vimos (Secs. 3.8 y 3.10) que pueden darse dos tipos de nombres a los halogenuros de alquilo: **nombres comunes** (para los más sencillos), y **nombres IUPAC**, con los que el compuesto sencillamente se denomina como un alcano con un halógeno unido en forma de cadena lateral. Ejemplos:

$CH_3CH_2CH_2CH_2Br$

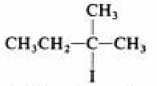
Bromuro de *n*-butilo
1-Bromobutano
(1°)



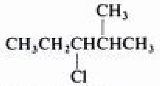
Cloruro de isopropilo
2-Cloropropano
(2°)



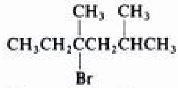
Cloruro de isobutilo
1-Cloro-2-metilpropano
(1°)



Yoduro de *t*-pentilo
2-Yodo-2-metilbutano
(3°)



3-Cloro-2-metilpentano
(2°)



4-Bromo-2,4-dimetilhexano
(3°)

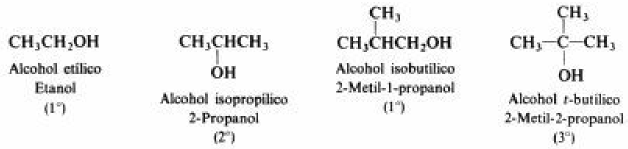
Ha de tenerse en cuenta que nombres similares no siempre significan igual clasificación: cloruro de isopropilo, por ejemplo, es un cloruro secundario, mientras que cloruro de isobutilo es primario.

5.5 Alcoholes: breve introducción

No podemos avanzar mucho en la química orgánica de la mayoría de los grupos sin encontrarnos con otra familia de compuestos: los *alcoholes*. La química de los halogenuros de alquilo no es la excepción. Para comenzar, los alcoholes son las sustancias a partir de las cuales casi siempre se forman los halogenuros de alquilo, y de hecho la mayoría de los compuestos que sufren sustitución nucleofílica. Ahora bien, una vez que se obtienen halogenuros de alquilo y se someten a sustitución nucleofílica, nuevamente nos encontramos con los alcoholes desempeñando gran variedad de papeles: pueden ser los reactivos con los cuales reaccionan los halogenuros de alquilo, los productos o los disolventes en los que tiene lugar la reacción. (De hecho, veremos que la preparación de halogenuros de alquilo involucra también sustitución nucleofílica, esta vez con alcoholes como reactivos sometidos a sustitución.)

Más adelante estudiaremos sistemáticamente la química de los alcoholes (Caps. 17 y 18), pero por ahora aprenderemos justo lo suficiente sobre estos compuestos para poder trabajar con ellos.

Los alcoholes son compuestos de fórmula general R-OH, donde R es cualquier grupo alquilo y OH es el grupo hidroxilo. Un alcohol simple puede nombrarse dando el nombre del grupo alquilo que está unido al grupo hidroxilo con la terminación *ílico*, precedido de la palabra *alcohol*. Los nombres IUPAC se derivan agregando una letra *ℓ* final al nombre del alcano correspondiente. (Esta nomenclatura se trata detalladamente en la Sec. 17.4, que puede consultarse si se considera necesario.) Al igual que un halogenuro de alquilo, un alcohol se clasifica como *primario*, *secundario* o *terciario*, según el tipo de carbono que lleva el grupo —OH.



Entre las propiedades de los alcoholes, destaca un par de ellas que debemos conocer: su *acidez* y su *basicidad*. Estas propiedades residen en el grupo hidroxilo, —OH, el grupo funcional de los alcoholes. Este grupo es similar al grupo hidroxilo del agua, un compuesto que ya nos resulta familiar. Los alcoholes, al igual que el agua, son ácidos y bases débiles, casi tan ácidos y tan básicos como el agua.

Lo mismo que el agua, los alcoholes son lo suficientemente ácidos como para reaccionar con metales activos, liberando hidrógeno gaseoso

$$\underset{\substack{\text{Un alcohol} \\ \textit{Un ácido débil}}}{ROH} + Na \longrightarrow \underset{\substack{\text{Un alcóxido de sodio} \\ \textit{Una base fuerte}}}{RONa} + \tfrac{1}{2}H_2$$

Los productos formados se llaman *alcóxidos*: por ejemplo, etóxido de sodio o *n*-propóxido de potasio. Los alcóxidos son bases fuertes, al igual que el hidróxido de sodio.

Al igual que el agua, también los alcoholes son lo suficientemente básicos como para aceptar un protón de ácidos fuertes como el cloruro y el sulfato de hidrógeno, permitiendo así la disociación completa de estas sustancias, por ejemplo:

$$\underset{\substack{\text{Alcohol} \\ \textit{Base más fuerte}}}{ROH} + H_2SO_4 \rightleftharpoons \underset{\text{Alcohol protonado}}{ROH_2^+} + \underset{\textit{Base más débil}}{HSO_4^-}$$

5.6 Propiedades físicas de los halogenuros de alquilo

Debido a su mayor peso molecular, los haloalcanos tienen puntos de ebullición considerablemente más altos que los alcanos de igual número de carbonos (Tabla 5.1). Para un grupo alquilo dado, el punto de ebullición aumenta con el incremento en el peso atómico del halógeno, de modo que un fluoruro hierve a la temperatura más baja, y un yoduro, a la más elevada.

Para un halógeno determinado, el punto de ebullición aumenta al aumentar el número de carbonos; al igual que en los alcanos, el aumento del punto de ebullición es de unos 20-30

Tabla 5.1 HALOGENUROS DE ALQUILO

Nombre	Cloruro p.e., °C	Cloruro Densidad relativa a 20 °C	Bromuro p.e., °C	Bromuro Densidad relativa a 20 °C	Yoduro p.e., °C	Yoduro Densidad relativa a 20 °C
Metilo	−24		5		43	2.279
Etilo	12.5		38	1.440	72	1.933
n-Propilo	47	0.890	71	1.335	102	1.747
n-Butilo	78.5	.884	102	1.276	130	1.617
n-Pentilo	108	.883	130	1.223	157	1.517
n-Hexilo	134	.882	156	1.173	180	1.441
n-Heptilo	160	.880	180		204	1.401
n-Octilo	185	.879	202		225.5	
Isopropilo	36.5	.859	60	1.310	89.5	1.705
Isobutilo	69	.875	91	1.261	120	1.605
sec-Butilo	68	.871	91	1.258	119	1.595
t-Butilo	51	.840	73	1.222	100d	
Ciclohexilo	142.5	1.000	165			
Vinilo (Haloeteno)	−14		16		56	
Alilo (3-Halopropeno)	45	.938	71	1.398	103	
Crotilo (1-Halo-2-buteno)	84				132	
Metilvinilcarbinilo (3-Halo-1-buteno)	64					
Propargilo (3-Halopropino)	65		90	1.520	115	
Bencilo	179	1.102	201		93^{10}	
α-Feniletilo	92^{15}		85^{10}			
β-Feniletilo	92^{20}		92^{11}		127^{19}	
Difenilmetilo	173^{19}		184^{20}			
Trifenilmetilo	310		230^{15}			
Dihalometano	40	1.336	99	2.49	180d	3.325
Trihalometano	61	1.489	151	2.89	*subl.*	4.008
Tetrahalometano	77	1.595	189.5	3.42	*subl.*	4.32
1,1-Dihaloetano	57	1.174	110	2.056	179	2.84
1,2-Dihaloetano	84	1.257	132	2.180	d	2.13
Trihaloetileno	87		164	2.708		
Tetrahaloetileno	121				*subl.*	
Halogenuro de benzalo	205		140^{20}			
Benzotrihalogenuro	221	1.38				

grados por cada carbono adicional, salvo en el caso de los homólogos muy pequeños. Igual que antes, el punto de ebullición disminuye con el aumento de las ramificaciones —ya impliquen grupos alquilo o al propio halógeno.

A pesar de sus modestas polaridades, los halogenuros de alquilo son insolubles en agua, tal vez porque no son capaces de establecer puentes de hidrógeno. Son solubles en los disolventes orgánicos típicos, de baja polaridad, como benceno, éter, cloroformo o ligroína.

El yodo, el bromo y los policlorocompuestos son más densos que el agua.

En consecuencia, los alcanos y halogenuros de alquilo tienen las propiedades físicas que podemos esperar para compuestos de baja polaridad, cuyas moléculas se mantienen juntas por fuerzas de Van der Waals o por atracciones dipolares débiles. Tienen puntos de fusión y de ebullición relativamente bajos, y son solubles en disolventes no polares e insolubles en agua.

Hay otra consecuencia que resulta de su baja polaridad: mientras los alcanos y halogenuros de alquilo son buenos disolventes para otras sustancias de baja polaridad —entre ellos mismos, por ejemplo—, son incapaces, en cambio, de solvatar apreciablemente iones simples, de modo que no pueden disolver sales inorgánicas.

5.7 Preparación de halogenuros de alquilo

En el laboratorio, los halogenuros de alquilo se suelen preparar por los métodos expuestos a continuación.

PREPARACION DE HALOGENUROS DE ALQUILO

1. **De alcoholes.** Estudiada en las secciones 5.7 y 5.25.

$$R{-}OH \xrightarrow{HX \text{ o } PX_3} R{-}X$$

Ejemplos:

$$\underset{\text{Alcohol } n\text{-propílico}}{CH_3CH_2CH_2OH} \xrightarrow[\text{NaBr, } H_2SO_4\text{, calor}]{\text{HBr conc. o}} \underset{\text{Bromuro de } n\text{-propilo}}{CH_3CH_2CH_2Br}$$



1-Feniletanol / Alcohol α-feniletílico → 1-Bromo-1-feniletano / Bromuro de α-feniletilo

$$\underset{\text{Alcohol etílico}}{CH_3CH_2OH} \xrightarrow{P + I_2} \underset{\text{Yoduro de etilo}}{CH_3CH_2I}$$

2. **Halogenación de ciertos hidrocarburos.** Estudiada en las secciones 3.19, 10.3, 15.13 y 15.14.

$$R{-}H \xrightarrow{X_2} R{-}X + H$$

Ejemplos:



Neopentano → Cloruro de neopentilo



Tolueno → Bromuro de bencilo

CONT.

—CONT.—

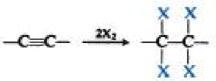
3. **Adición de halogenuros de hidrógeno a alquenos.** Estudiada en las secciones 8.5 y 8.6.



4. **Adición de halógenos a alquenos y alquinos.**



Estudiada en las secciones 8.13, 8.14, 9.5 y 9.6.



Estudiada en la sección 11.7.

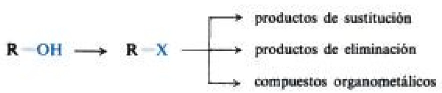
5. **Intercambio de halogenuro.** Estudiada en la sección 5.7.

$$R{-}X + I^- \xrightarrow{\text{acetona}} R{-}I + X^-$$

Los halogenuros de alquilo se preparan casi siempre a partir de alcoholes. A su vez, los alcoholes existen en una amplia variedad de formas y tamaños, y los más simples se producen comercialmente (Sec. 17.6), mientras que los más complicados se pueden sintetizar sin dificultades (Secs. 17.8, 17.14 y 17.15). Aun cuando ciertos alcoholes tienden a reordenarse durante el reemplazo del —OH por —X (Sec. 5.25), esta tendencia puede minimizarse empleando los halogenuros del fósforo.

$$\underset{\text{Un alcohol}}{R{-}OH} \xrightarrow{HX \text{ o } PX_3} \underset{\text{Un halogenuro de alquilo}}{R{-}X}$$

Para la síntesis de compuestos alifáticos en laboratorio, los alcoholes son el punto de partida más común, siendo la conversión del alcohol en un halogenuro de alquilo una de las primeras etapas más corrientes en tales síntesis. Una vez obtenido el halogenuro de alquilo, la síntesis puede continuar por decenas de vías, dependiendo de la reacción a la que se someta el halogenuro, y como veremos en la sección siguiente, hay decenas de posibilidades.



Virtualmente nunca se preparan halogenuros de alquilo por halogenación directa de alcanos. *Desde el punto de vista de la síntesis de laboratorio, un alcano es un punto muerto.* La halogenación da, por lo general, una mezcla de isómeros; aunque predomine en ocasiones un isómero —como en la bromación del isobutano, por ejemplo—, probablemente se trate

del que no se desea. Cuánto más práctico es elegir un alcohol que tenga su —OH en la posición apropiada, y reemplazar luego ese —OH por un halogenuro.

A menudo se prepara un yoduro de alquilo partiendo del bromuro correspondiente, tratándolo con una solución de yoduro de sodio en acetona; se precipita el bromuro o cloruro de sodio, menos solubles, de la solución y se puede eliminar por filtración.

5.8 Reacciones de los halogenuros de alquilo. Sustitución nucleofílica alifática

Cuando se trata bromuro de metilo con hidróxido de sodio en un disolvente capaz de disolver ambos reactivos, se obtienen metanol y bromuro de sodio. Esta es una reacción de *sustitución*: se sustituye el grupo —OH por —Br en el compuesto original.

$$\underset{\text{Bromuro de metilo}}{CH_3\mathbf{:Br}} + :OH^- \longrightarrow \underset{\text{Metanol}}{CH_3:OH} + \mathbf{:Br}^-$$

El fenómeno es claramente heterolítico: el ion halogenuro saliente lleva consigo al par electrónico que compartía con el carbono; el ion hidróxido aporta el par de electrones necesario para la unión con el carbono. El carbono pierde un par de electrones y gana otro. Este es sólo un ejemplo de la clase de reacciones llamada *sustitución nucleofílica alifática*.

La sustitución nucleofílica es característica de los halogenuros de alquilo. Para entender por qué es así, debemos fijar nuestra atención en el grupo funcional de esta familia: el halógeno.

Un ion halogenuro es una base muy débil, lo que se refleja en su disposición a ceder un protón a otras bases, es decir, en la gran acidez de los halogenuros de hidrógeno. En un halogenuro de alquilo, el halógeno está unido a un carbono y, al igual que el halogenuro libera con facilidad un protón, también libera carbono —nuevamente, hacia otras bases—. Estas bases poseen un par de electrones no compartido y buscan un lugar relativamente positivo; es decir, buscan un núcleo con el cual compartir su par electrónico.

Reactivos básicos, ricos en electrones, que tienden a atacar el núcleo del carbono se conocen como **reactivos nucleofílicos** (del griego, «que aman núcleos») o, simplemente, **nucleófilos**. Cuando este ataque termina en sustitución, la reacción se denomina **sustitución nucleofílica**.

$$\underset{\text{Sustrato}}{\mathbf{R:W}} + \underset{\text{Nucleófilo}}{:Z} \longrightarrow \mathbf{R}:Z + \underset{\text{Grupo saliente}}{\mathbf{:W}^-}$$

El compuesto carbonado que sufre un tipo particular de reacción —aquí, el compuesto en el que tiene lugar la sustitución— se llama **sustrato**. En el caso de la sustitución nucleofílica, el sustrato se caracteriza por la presencia de un **grupo saliente**: aquél que es desplazado del carbono y, llevando consigo el par de electrones, se aleja de la molécula.

Debe tenerse presente que el nucleófilo :Z puede tener carga negativa o ser neutro, y entonces el producto R:Z será neutro o tendrá carga positiva. El sustrato R:W puede ser neutro o positivo, y entonces el grupo saliente será negativo o neutro.

En el ejemplo inicial, el sustrato es el bromuro de metilo, el bromuro es el grupo saliente y el ion hidróxido es el nucleófilo.

Debido a que el ion halogenuro débilmente básico es un buen grupo saliente, los halogenuros de alquilo son excelentes sustratos para la sustitución nucleofílica. Reaccionan con numerosos reactivos nucleofílicos, tanto inorgánicos como orgánicos, para dar una amplia variedad de productos importantes. Estos reactivos no sólo incluyen iones negativos, como hidróxido, alcóxido o cianuro, sino también bases neutras, como amoniaco y agua; su característica es la posesión de un par de electrones no compartido.

Como herramienta de síntesis, la sustitución nucleofílica es una de las tres o cuatro clases más útiles de reacciones orgánicas. La sustitución nucleofílica es el caballo de batalla de la síntesis orgánica; en sus diversas formas, se trata de la reacción a la que recurriremos en primer lugar al enfrentarnos con la tarea básica de reemplazar un grupo funcional por otro. Dijimos que la síntesis de compuestos alifáticos comienza la mayoría de las veces con alcoholes. Sin embargo, descubriremos que el —OH es un grupo saliente pobrísimo; solamente su conversión en halogenuros de alquilo —u otros compuestos con buenos grupos salientes— abre la puerta a la sustitución nucleofílica.

Más adelante se da una larga de sustituciones nucleofílicas que indica la versatilidad de los halogenuros de alquilo; muchas de ellas se dejarán para ser tratadas en capítulos posteriores.

Con la sustitución nucleofílica descubriremos muchas cosas nuevas: una reacción nueva, por supuesto —de hecho, varias reacciones nuevas— y una clase nueva de partícula reactiva, el *carbocatión*. Para descubrir lo que sucede en estas reacciones, utilizaremos una herramienta nueva, la *cinética*, y otra antigua, la *estereoquímica*, en una forma nueva. Se nos presentarán factores nuevos que afectan a la reactividad —*dispersión de carga, factores polares, impedimento estérico, ayuda nucleofílica*—. Con ellos trabajaremos a lo largo de nuestro estudio.

REACCIONES DE LOS HALOGENUROS DE ALQUILO

1. Sustitución nucleofílica

$$\mathrm{R{:}X + {:}Z \longrightarrow R{:}Z + {:}X^-}$$

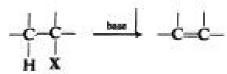
Reactivo		Producto	
$\mathrm{R{:}X + {:}OH^-}$	⟶	$\mathrm{R{:}OH + {:}X^-}$	Alcohol
$+ \mathrm{H_2O}$	⟶	$\mathrm{R{:}OH}$	Alcohol
$+ \mathrm{{:}OR'^-}$	⟶	$\mathrm{R{:}OR'}$	Eter (síntesis de Williamson, Sec. 19.5)
$+ \mathrm{^-{:}C{\equiv}CR'}$	⟶	$\mathrm{R{:}C{\equiv}CR'}$	Alquino (Sec. 11.13)
$+ \overset{\delta-}{\mathrm{R'}}\text{—}\overset{\delta+}{\mathrm{M}}$	⟶	$\mathrm{R{:}R'}$	Alcano (acoplamiento, Sec. 3.17)
$+ \mathrm{{:}I^-}$	⟶	$\mathrm{R{:}I}$	Yoduro de alquilo
$+ \mathrm{{:}CN^-}$	⟶	$\mathrm{R{:}CN}$	Nitrilo (Sec. 23.8)
$+ \mathrm{R'COO{:}^-}$	⟶	$\mathrm{R'COO{:}R}$	Ester

CONT.

CONT.

$+ \ :NH_3 \longrightarrow R:NH_2$	Amina primaria (Sec. 26.10)
$+ \ :NH_2R' \longrightarrow R:NHR'$	Amina secundaria (Sec. 26.13)
$+ \ :NHR'R'' \longrightarrow R:NR'R''$	Amina terciaria (Sec. 26.13)
$+ \ :P(C_6H_5)_3 \longrightarrow R:P(C_6H_5)_3{}^+X^-$	Sal de fosfonio (Sec. 25.10)
$+ \ :SH^- \longrightarrow R:SH$	Tiol (mercaptano)
$+ \ :SR'^- \longrightarrow R:SR'$	Tioéter (sulfuro)
$R:X + Ar{-}H + AlCl_3 \longrightarrow Ar{-}R$	Alquilbenceno (reacción de Friedel-Crafts, Sec. 15.7)
$+ \ [CH(COOC_2H_5)_2]^- \longrightarrow R:CH(COOC_2H_5)_2$	(Síntesis malónica, Sec. 30.2)
$+ \ [CH_3COCHCOOC_2H_5]^- \longrightarrow CH_3COCHCOOC_2H_5$ (con R en el CH)	(Síntesis acetoacética, Sec. 30.3)

2. **Deshidrohalogenación: eliminación.** Estudiada en las secciones 7.12 y 7.24.



3. **Preparación del reactivo de Grignard.** Estudiada en las secciones 3.16 y 17.14.

$$RX + Mg \xrightarrow{\text{éter seco}} RMgX$$

4. **Reducción.** Estudiada en la sección 3.15.

$$RX + M + H^+ \longrightarrow RH + M^+ + X^-$$

Ejemplos:

$$(CH_3)_3CCl \xrightarrow{Mg} (CH_3)_3CMgCl \xrightarrow{D_2O} (CH_3)_3CD$$



7,7-Dibromonorcarano   Norcarano

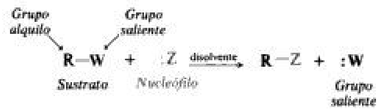
En el capítulo 6, continuando el estudio de la sustitución nucleofílica, veremos cómo se afecta la reactividad con el disolvente, y con ella, el curso de la reacción. Posteriormente, en el capítulo 20, utilizaremos la sustitución nucleofílica como punto de partida para el estudio de *sinforia* —el encuentro de los reactivos en la relación espacial adecuada— y veremos cómo podemos controlar, en un grado antes imposible, lo que sucede en una reacción química: velocidad, orientación e incluso el resultado estereoquímico.

Los halogenuros de alquilo no sólo sufren sustitución, sino también **eliminación**, una reacción que trataremos en el capítulo 7. Tanto la sustitución como la eliminación son inducidas por medio de reactivos básicos, por lo que siempre habrá *competencia* entre ambas reacciones. Estaremos interesados en dilucidar cómo se ve afectada esta competencia por factores tales como la estructura del halogenuro y la naturaleza del nucleófilo particular que se utilice como reactivo.

Los halogenuros de alquilo son las sustancias que más a menudo son **convertidas en compuestos organometálicos**: compuestos que contienen carbono ligado a un metal —magnesio (como en el reactivo de Grignard), litio, cobre y muchos otros—. Ya nos hemos encontrado con algunos de estos compuestos y seguiremos teniendo mucho que hacer con ellos a medida que vayamos avanzando. Veremos (Sec. 11.13) que la conversión de halogenuros de alquilo en compuestos organometálicos modifica la naturaleza del átomo de carbono central de una manera fundamental, proporcionándonos una clase de reactivos con propiedades únicas.

5.9 Sustitución nucleofílica alifática. Nucleófilos y grupos salientes

Los componentes requeridos para la sustitución nucleofílica son: *sustrato*, *nucleófilo* y *disolvente*. El sustrato consta de dos partes: *grupo alquilo* y *grupo saliente*. Nos ocuparemos del grupo alquilo durante gran parte de este capítulo; estudiaremos las funciones del disolvente en el capítulo 6. Por el momento examinemos los otros componentes de estos sistemas: los nucleófilos y grupos salientes.



Ya hemos visto lo suficiente para darnos cuenta de que la basicidad tiene un lugar importante en la comprensión de los nucleófilos y de los grupos salientes. Los nucleófilos se caracterizan por ser bases, y los grupos salientes, por ser bases *débiles*. Pordemos encontrar una correlación aproximada entre *grado* de basidad, por una parte, y poder nucleófilo o capacidad de salida, por otra: entre dos bases, la de mayor poder nucleofílico es, a menudo, la más fuerte, mientras que corrientemente el mejor grupo saliente es la base más débil. Sin embargo, esto sólo se cumple para conjuntos de nucleófilos o de grupos salientes estrechamente relacionados: aquellos que, entre otras cosas, implican un mismo elemento central —oxígeno, por ejemplo, o nitrógeno—. Hay muchas excepciones a tales correlaciones, siendo, evidentemente, la basicidad sólo *uno* de los factores involucrados.

Debemos comprender con claridad la diferencia entre basicidad y poder nucleofílico o capacidad de salida. Todas tienen que ver con la tendencia —o, en el caso de la capacidad de salida, con la *falta* de

tendencia— a compartir un par de electrones para formar un enlace covalente. Sin embargo, hay dos diferencias fundamentales:

(a) La basicidad es una cuestión de *equilibrio*; el poder nucleofílico y la tendencia a salir son cuestiones de *velocidad*. De dos bases, se dice que una es más fuerte porque, en equilibrio, fija una mayor proporción del ácido. De dos nucleófilos, el más poderoso es el que ataca *más velozmente* al carbono; de dos grupos salientes, se dice que uno es mejor que el otro, porque abandona *más velozmente* al carbono.

(b) La basicidad (en el sentido de Lowry-Brønsted) implica una interacción con un protón; el poder nucleofílico y la capacidad de salida implican interacciones con el carbono.

Por tanto, es normal que no exista un paralelo exacto entre la basicidad y esas otras dos propiedades; lo anormal quizá sea que el paralelo sea tan bueno como es.

Observemos algunos de los **nucleófilos** con los que trabajaremos. Muchos de los productos que se forman nos son nuevos, pero por ahora sólo necesitamos apreciar cómo la estructura de un producto en particular es el resultado natural de la estructura de un determinado nucleófilo. Por el momento, utilizaremos halogenuros de alquilo como ejemplos de sustratos.

Algunos nucleófilos son aniones, como el ion *hidróxido*;

$$\mathbf{R—X} + :OH^- \longrightarrow \mathbf{R}—OH + :\mathbf{X}^-$$

Ion hidróxido — Un alcohol

los *alcóxidos* estrechamente relacionados, como el metóxido;

$$\mathbf{R—X} + :OCH_3^- \longrightarrow \mathbf{R}—OCH_3 + :\mathbf{X}^-$$

Ion metóxido *Un ion alcóxido* — Un éter

cianuro (el anión fuertemente básico de un ácido muy débil, HCN);

$$\mathbf{R—X} + :CN^- \longrightarrow \mathbf{R}—CN + :\mathbf{X}^-$$

Ion cianuro — Un nitrilo

o incluso otro ion *halogenuro* que, aun siendo sólo débilmente básico, tiene un par de electrones no compartidos:

$$\mathbf{R—X} + :I^- \longrightarrow \mathbf{R}—I + :\mathbf{X}^-$$

Ion yoduro — Yoduro de alquilo

Pero las moléculas neutras también pueden poseer electrones no compartidos, ser básicas y, en consecuencia, actuar como nucleófilos. El *agua*, por ejemplo, es capaz de atacar un halogenuro de alquilo para dar, finalmente, un alcohol. El oxígeno del agua ya tiene dos hidrógenos, de manera que cuando se liga al carbono, inicialmente no se forma el alcohol

$$\mathbf{R—X} + :OH_2 \longrightarrow \mathbf{R}—OH_2^+ + :\mathbf{X}^-$$

Alcohol protonado

mismo, sino su ácido conjugado, es decir, el alcohol protonado; éste se transforma con facilidad en el alcohol por pérdida del protón.

$$\underset{\text{Alcohol protonado}}{R-OH_2^+} \rightleftharpoons \underset{\text{Alcohol}}{R-OH} + H^+$$

Aquí surge un aspecto importante. A menudo señalaremos por conveniencia la pérdida o ganancia de un ion hidrógeno, H^+, pero debe tenerse presente que *no* estamos realmente en presencia de un protón desnudo, sino que estamos más bien *transfiriendo* un protón de una base a otra. En este caso, por ejemplo, se convierte el alcohol protonado en alcohol por la transferencia del protón al agua, casi tan básica como el propio alcohol y mucho más abundante.

$$\underset{\substack{\text{Alcohol protonado}\\ \textit{Acido}}}{ROH_2^+} + \underset{\substack{\text{Agua}\\ \textit{Base}}}{H_2O} \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{Alcohol}\\ \textit{Base}}}{ROH} + \underset{\substack{\text{Ion hidronio}\\ \textit{Acido}}}{H_3O^+}$$

Observemos ahora algunos de los **grupos salientes** que encontraremos. Hasta aquí hemos empleado como ejemplos principales los halogenuros de alquilo y continuaremos haciéndolo en las secciones siguientes. Sin embargo, debemos considerar que estas reacciones tienen lugar exactamente de la misma forma con otros sustratos: compuestos que contienen, al igual que los halogenuros, grupos salientes muy buenos.

De estos otros sustratos, en lugar de los halogenuros de alquilo se utilizan más corrientemente los alquil ésteres de ácidos sulfónicos, $ArSO_2OR$: sobre todo en el estudio de mecanismos de reacciones, pero también en síntesis. Los ácidos sulfónicos, $ArSO_3H$, están relacionados con el ácido sulfúrico, y como éste son ácidos *fuertes*.

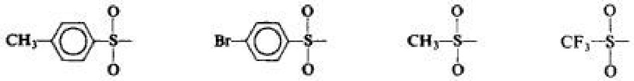
$$\underset{\substack{\text{Un ácido sulfónico}\\ \textit{Acido fuerte}}}{ArSO_3H} \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{Un anión sulfonato}\\ \textit{Base débil}}}{ArSO_3^-} + H^+$$

Sus aniones, los sulfonatos, son bases débiles y, en consecuencia, grupos salientes buenos:

$$\underset{\text{Un sulfonato de alquilo}}{ArSO_2O-R} + \underset{\text{Nucleófilo}}{:Z} \longrightarrow R-Z + \underset{\substack{\text{Un anión sulfonato}\\ \textit{Base débil:}\\ \textit{grupo saliente bueno}}}{ArSO_3^-}$$

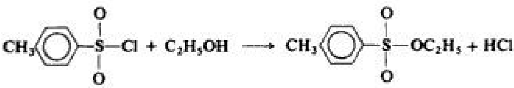
Los ésteres del ácido *p*-toluenosulfónico son los más empleados: los *p*-toluenosulfonatos. (Comprenderemos las estructuras de estos compuestos aromáticos más adelante; por ahora basta con saber que se trata de grupos salientes buenos.) El nombre del grupo *p*-toluenosul-

fonato suele abreviarse a *tosilo* (Ts), con lo que los *p*-toluenosulfonatos se convierten en *tosilatos* (TsOR).



Tosilo o Ts *Brosilo o Bs* *Mesilo o Ms* *Trifilo o Tf*

Al igual que los halogenuros de alquilo, los sulfonatos de alquilo también se preparan con facilidad a partir de alcoholes. Por ejemplo:



TsCl
Cloruro de *p*-toluenosulfonilo
Cloruro de tosilo

$TsOC_2H_5$
p-Toluenosulfonato de etilo
Tosilato de etilo

En la sección 18.5 veremos que las dos síntesis difieren en un aspecto muy importante.

Comencemos ahora nuestro estudio del mecanismo de la sustitución nucleofílica alifática. Esta reacción ha fascinado a los químicos durante generaciones, incluidos muchos de los «famosos», cuyos nombres son —o nos llegarán a ser— familiares: J. A. LeBel, G. N. Lewis, T. M. Lowry; y aquel gigante de la química orgánica, Emil Fischer, que abrió los dos campos vastísimos de los hidratos de carbono y las proteínas.

En la actualidad, el área de la química orgánica más ampliamente estudiada es la sustitución nucleofílica alifática en sus diversas formas —y también la más polémica—. La fascinación —y el argumento— se centra en dos cuestiones relacionadas. El enlace del grupo saliente se está destruyendo, y el del nucleófilo se está formando. (a) ¿Cuál es la *regulación en el tiempo* de estos dos procesos? (b) ¿De dónde procede la energía requerida para la ruptura del enlace con el grupo saliente?

Comenzaremos el estudio del mecanismo en el punto donde comienza la historia moderna de la reacción: con la *cinética* de la sustitución nucleofílica alifática. Pero, antes de nada, ¿qué *es* la cinética?

5.10 Velocidad de reacción: efecto de la concentración. Cinética

Hemos visto (Sec. 2.18) que la velocidad de una reacción química puede expresarse como un producto de tres factores:

$$\text{velocidad} = \frac{\text{frecuencia}}{\text{de colisiones}} \times \frac{\text{factor}}{\text{energía}} \times \frac{\text{factor}}{\text{probabilidad}}$$

Hasta ahora hemos utilizado esta relación para comprar velocidades de reacciones *diferentes*: para ayudarnos a comprender la orientación y la reactividad relativa, y por qué tiene lugar una reacción. Para que estas comparaciones resulten lo más justas posible, mantenemos

iguales aquellas condiciones que podemos controlar: temperatura y concentración. Si se hace esto, entonces las reacciones íntimamente relacionadas proceden a velocidad diferente, porque por lo general tienen factores energéticos distintos; es decir, sus valores de E_{act} son distintos. Para justificar esta diferencia, debemos estimar estabilidades relativas de estados de transición.

También es útil el estudio de una reacción *individual* para ver cómo afectan los cambios deliberados de condiciones experimentales a su velocidad. Por ejemplo, podemos determinar la E_{act} si medimos la velocidad a diferentes temperaturas (Sec. 2.18). Sin embargo, la información más valiosa que puede obtenerse acerca de una reacción procede quizá del estudio del efecto de los *cambios de concentración* sobre su velocidad.

A temperatura constante, ¿cómo se ve afectada la velocidad de una reacción con un cambio en la concentración de los reaccionantes? Un aumento de concentración no puede alterar la fracción de colisiones con energía suficiente ni la fracción de colisiones con orientación apropiada; sólo puede servir para aumentar el número total de colisiones. Si se confinan más moléculas en el mismo espacio, chocarán con más frecuencia y la reacción será más rápida. La frecuencia de colisiones y, por tanto, la velocidad dependen con mucha exactitud de la concentración.

El campo de la química que se ocupa de la velocidad de las reacciones, y especialmente la que depende de las concentraciones, se denomina **cinética**. Veamos qué nos puede enseñar la cinética en cuanto a la sustitución nucleofílica alifática.

5.11 Cinética de la sustitución nucleofílica alifática. Reacciones de segundo y primer orden

Tomemos como ejemplo específico la reacción del bromuro de metilo con hidróxido de sodio para generar metanol:

$$CH_3Br + OH^- \longrightarrow CH_3OH + Br^-$$

Esta reacción probablemente se llevaría a cabo en etanol acuoso, en el que ambos reactivos son solubles.

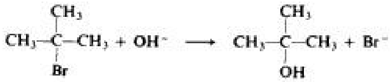
Si la reacción es el resultado de la colisión entre un ion hidróxido y una molécula de bromuro de metilo, esperaríamos que la velocidad dependa de la concentración de ambos reactivos. Si dobláramos la concentración de OH^-, $[OH^-]$, o la del CH_3Br, $[CH_3Br]$, debería duplicarse la frecuencia de colisiones y, en consecuencia, su velocidad. Si cualquiera de las concentraciones se reduce a la mitad, también debería reducirse a la mitad el número de colisiones y, por consiguiente, la velocidad.

Lo expuesto puede comprobarse experimentalmente. Se dice que la velocidad de la reacción depende tanto de $[OH^-]$ como de $[CH_3Br]$, y viene expresada por

$$\text{velocidad} = k[CH_3Br][OH^-]$$

Si las concentraciones se expresan en moles por litro, por ejemplo, entonces k es el número que, multiplicado por estas concentraciones, indica cuántos moles de metanol se forman en cada litro por segundo. Para una temperatura y un disolvente dados, k siempre tiene el mismo valor y es característico de esta reacción específica; k se denomina **constante de velocidad**. Así, para la reacción entre el bromuro de metilo y el ion hidróxido en una mezcla de 80 % de etanol y 20 % de agua a 55 °C, el valor de k es 0.0214 litros por mol por segundo.

Por supuesto, no debe sorprendernos lo que se acaba de exponer. Sabemos que un incremento de concentración ocasiona un aumento de la velocidad. Pero veamos ahora la reacción correspondiente entre el bromuro de *t*-butilo y el ion hidróxido:



Si, como antes, duplicamos [RBr], también se duplica la velocidad; si reducimos [RBr] a la mitad, decrece la velocidad en la misma proporción. En cambio, si duplicamos $[OH^-]$ o lo reducimos a la mitad, no hay cambio en la velocidad: *la velocidad de la reacción es independiente de* $[OH^-]$.

La velocidad de la reacción del bromuro de *t*-butilo depende sólo de [RBr]. Esto se indica por la expresión

$$\text{velocidad} = k[\text{RBr}]$$

Para la reacción del bromuro de *t*-butilo en alcohol al 80 % y a 55 °C, la constante de velocidad es 0.010 por segundo, lo que significa que por cada mol de bromuro de *t*-butilo presente, cada segundo reacciona 0.010 mol, cualquiera que sea la concentración de $[OH^-]$.

Se dice que la reacción del bromuro de metilo sigue una **cinética de segundo orden**, puesto que su velocidad depende de las concentraciones de *dos* sustancias. La del bromuro de *t*-butilo, en cambio, sigue una **cinética de primer orden**, pues su velocidad depende de la concentración de *una* sola sustancia.

5.12 Sustitución nucleofílica alifática: dualidad de mecanismos

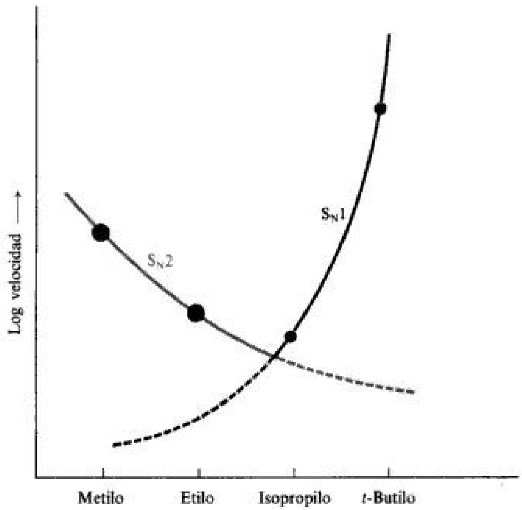
En la década de 1930 se realizaron estudios cinéticos de la sustitución nucleofílica con diversos sustratos, detectándose lo siguiente: como el metilo, los sustratos primarios reaccionan con una cinética de segundo orden, mientras que sustratos terciarios, como el *t*-butilo, lo hacen con una cinética de primer orden. Los sustratos secundarios exhiben un comportamiento intermedio: a veces de segundo orden; otras, de primer orden, y a menudo, una mezcla de ambos.

Aparte del orden cinético, los estudios de la velocidad revelaron algo más sobre la sustitución: las reactividades relativas de los diversos sustratos. A una concentración dada de un nucleófilo, como el OH^-, se observó que la reactividad variaba aproximadamente como sigue:

$$CH_3X > 1° > 2° > 3°$$

Esto es, a medida que se avanza a lo largo de la serie CH_3, 1°, 2°, 3°, la reactividad decrece en un comienzo, pasa por un mínimo (por lo general en el 2°), y finalmente aumenta (véase Fig. 5.1). Es significativo que el mínimo ocurre justamente en el punto de la serie donde la cinética cambia de segundo a primer orden.

E. D. Hughes y *sir* Christopher Ingold (University College, Londres) utilizaron en 1935 estos dos conjuntos de hechos —orden cinético y reactividad relativa— para elaborar una teoría amplia de la sustitución nucleofílica alifática. La piedra angular de su teoría fue que *la*



De C. K. Ingold: *Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Second Edition*. © 1953, © 1969 por Universidad de Cornell. Con permiso del editor Cornell University Press.

Fig. 5.1 Sustitución nucleofílica alifática: efecto típico sobre la velocidad causado por la variación de estructura del sustrato, RX. Se atribuye el mínimo en velocidad al cruce de dos curvas opuestas, es decir, a un cambio de mecanismo de S_N2 a S_N1.

sustitución nucleofílica alifática puede proceder por dos mecanismos distintos, a los que denominaron, por razones que se aclararán luego, S_N2 y S_N1. Sustratos diferentes reaccionan con órdenes cinéticos distintos porque están reaccionando por mecanismos diferentes: algunos, como el metilo, por el S_N2; otros, como el *t*-butilo, por el S_N1.

Debido a que el mecanismo cambia en este punto, de S_N2 a S_N1, la reactividad pasa por un mínimo con sustratos secundarios. A medida que se procede a lo largo de una serie lógica, la aparición de un mínimo o un máximo en una propiedad —reactividad, acidez, actividad antibacteriana— sugiere que operan dos factores opuestos. Para este caso, Hughes e Ingold propusieron que los factores serían las secuencias de reactividad opuestas en ambos mecanismos distintos. A medida que se avanza en la serie, decrece la reactividad del mecanismos S_N2 de CH_3 a 1°, y en 2° es tan baja que comienza a contribuir la reacción S_N1 de forma significativa; la reactividad aumenta fuertemente, ahora por S_N1, a 3° (Fig. 5.1).

$$RX = \underset{\xrightarrow{\text{aumenta } S_N1}}{\overset{\xleftarrow{\text{aumenta } S_N2}}{CH_3X \quad 1° \quad 2° \quad 3°}} \qquad \begin{matrix} S_N2 \\ \text{contra} \\ S_N1 \end{matrix}$$

En las siguientes secciones, veremos lo que son estos dos mecanismos, los hechos en los que se basan y cómo explican estos hechos. Por ejemplo, veremos como explican la

diferencia en el orden cinético y, en particular, el hecho desconcertante de que la velocidad de la reacción del bromuro de *t*-butilo es independiente de la [OH⁻]. Estudiaremos los factores considerados como responsables del esquema de las secuencias de reactividad opuesta para los dos mecanismos. Finalmente, veremos cómo este patrón de mecanismo diseñado en 1935 ha resistido la prueba del tiempo.

5.13 Reacción S_N2: mecanismo y cinética

La reacción entre el bromuro de metilo y el ion hidróxido para dar metanol sigue una cinética de segundo orden; es decir, su velocidad depende de ambos reactivos:

$$CH_3Br + OH^- \longrightarrow CH_3OH + Br^-$$

$$\text{velocidad} = k[CH_3Br][OH^-]$$

La forma más simple de definir la cinética es suponer que la reacción requiere una colisión entre un ion hidróxido y una molécula de bromuro de metilo. Por las evidencias que estudiaremos en breve, se sabe que el ion hidróxido permanece lo más alejado posible del bromo durante el ataque, o sea, el ion ataca a la molécula por atrás.

Se cree que la reacción sucede como se indica en la figura 5.2 Cuando el ion hidróxido choca con una molécula de bromuro de metilo en la cara más remota del bromo, y con energía suficiente, se forma un enlace C—OH y se rompe el enlace C—Br, liberándose el ion bromuro.



Fig. 5.2 Reacción S_N2: inversión completa de la configuración. El reactivo nucleofílico ataca la parte de atrás.

El estado de transición puede representarse como una estructura en la que el carbono está parcialmente unido al —OH y al —Br; aún no se ha formado por completo el enlace C—OH, ni se ha roto en su totalidad el enlace C—Br. Ha disminuido la carga negativa del hidróxido, porque ha comenzado a compartir sus electrones con el carbono. El bromo ha comenzado a desarrollar una carga negativa parcial, ya que ha eliminado en parte un par de electrones del carbono.

El —OH y el —Br se ubican lo más apartados posible: los tres hidrógenos y el carbono se encuentran en un solo plano, y todos sus ángulos de enlace son de 120°. En consecuencia, los enlaces C—H se distribuyen como los rayos de una rueda, con los enlaces C—OH y C—Br ubicados a lo largo de su eje.

Podemos observar cómo se alcanza la geometría del estado de transición. El carbono sujeta a los tres hidrógenos por medio del solapamiento de tres orbitales sp^2, que son trigonales y, por tanto, planos, y están alejados 120°. Los enlaces parciales con el grupo saliente y con el nucleófilo se forman por el solapamiento de vestigios de los orbitales *p*, restantes, separados 180° y perpendiculares al plano de los orbitales sp^2.

Este es el mecanismo denominado **S_N2:** *sustitución nucleofílica bimolecular*. Se emplea aquí el término *bi*molecular, porque la etapa que determina la velocidad implica la colisión de *dos* partículas.

¿Qué evidencia hay de que los halogenuros de alquilo reaccionen de esta manera? En primer lugar, acabamos de ver que este mecanismo es compatible con una cinética de reacción como la del bromuro de metilo con ion hidróxido. En general, **una reacción S_N2 sigue una cinética de segundo orden**. Analicemos otras evidencias.

5.14 Reacción S_N2: estereoquímica. Inversión de la configuración

Tanto el 2-bromooctano como el 2-octanol son quirales; es decir, tienen moléculas que no pueden superponerse a sus imágenes especulares. En consecuencia, estos compuestos pueden existir como enantiómeros y ser ópticamente activos. Se ha obtenido el 2-octanol ópticamente activo por resolución de la modificación racémica (Sec. 4.27), y a partir de él se ha sintetizado el 2-bromooctano activo.

Se han asignado las configuraciones siguientes (Sec. 4.24):



(−)-2-Bromooctano $[\alpha] = -39.6°$ (−)-2-Octanol $[\alpha] = -10.3°$

Observamos que el (−)-bromuro y el (−)-alcohol tienen configuraciones similares, es decir, el —OH ocupa en el (−)-alcohol la misma posición relativa que el —Br en el (−)-bromuro. Como sabemos, los compuestos de configuración similar no *necesariamente* rotan la luz en la misma dirección; en este caso, ocurre que lo hacen. [También sabemos que compuestos de configuración similar no tienen por qué recibir la misma especificación *R* o *S* (Sec. 4.24); es coincidencia, nuevamente, que en este caso ambos sean *R*.]

Al hacer reaccionar (−)-2-bromooctano con hidróxido de sodio en condiciones que favorecen una cinética de segundo orden, se obtiene (+)-2-octanol.



(−)-2-Bromooctano $[\alpha] = -39.6°$ *pureza óptica 100%* (+)-2-octanol $[\alpha] = -10.3°$ *pureza óptica 100%*

Observamos que el grupo —OH no ha tomado la posición ocupada con anterioridad por el —Br; el alcohol tiene una configuración *opuesta* a la del bromuro. *Una reacción que da un producto con configuración opuesta a la del reactivo procede con* **inversión de la configuración.**

(En este caso particular, la inversión de la configuración va acompañada, casualmente, de un cambio de especificación, de *R* a *S*, pero esto no siempre es así. No podemos determinar si una reacción procede con inversión o retención de configuración inspeccionando simplemente las letras empleadas para especificar al reactivo y al producto: debemos establecer y comprar las configuraciones absolutas indicadas por tales letras.)

Surge ahora la pregunta: ¿procede una reacción como ésta con inversión *completa*?

Es decir, ¿se invierte la configuración de *todas* las moléculas? La respuesta es *sí*. **Una reacción S_N2 procede con inversión estereoquímica completa.**

Para responder a una pregunta como ésta, debemos conocer la pureza óptica del reactivo del que partimos y del producto que obtenemos; en este caso, el 2-bromooctano y el 2-octanol. Para conocer éstos, a su vez, debemos saber cuál es la rotación máxima del bromuro y la del alcohol; es decir, debemos conocer la rotación de una muestra ópticamente pura de cada uno de ellos.

Por ejemplo, supongamos que sabemos que la rotación máxima del 2-bromooctano ópticamente puro es 39.6° y que la del 2-octanol ópticamente puro es 10.3°. Luego, si resulta que una muestra del bromuro ópticamente puro da alcohol ópticamente puro, sabemos que la reacción procedió con inversión completa. O bien —y esto es más práctico—, si una muestra del halogenuro de rotación −32.9°, por ejemplo (pureza óptica 83 %), diera alcohol de rotación +8.55° (pureza óptica 83 %), también sacaríamos la misma conclusión.

Durante el desarrollo de las ideas de las reacciones S_N1 y S_N2, Hughes e Ingold estudiaron la reacción del 2-bromooctano ópticamente activo y obtuvieron resultados que les llevaron a concluir que la reacción S_N2 procede, dentro de los límites del error experimental, con inversión completa.

El valor específico que Hughes e Ingold utilizaron para la rotación del 2-bromooctano ópticamente puro ha sido puesto en duda, pero la idea básica de la inversión completa en reacciones S_N2 se ha establecido más allá de toda duda: por medio del estudio de sistemas distintos de los halogenuros de alquilo y por medio de un elegante trabajo sobre radiactividad y actividad óptica (véase Problema 5.5).

El ataque por atrás en la sustitución del tipo S_N2 se propuso originalmente para justificar la inversión de la configuración. A medida que el —OH se va uniendo al carbono,

tres enlaces se ven forzados a separarse hasta alcanzar la disposición «radial» del estado de transición; luego, al expulsarse el bromuro, siguen desplazándose hasta alcanzar una disposición tetraédrica *opuesta* a la original. Este proceso se compara a menudo con el paraguas «que se da vuelta» en un temporal.



S_N2: inversión completa

La estereoquímica de la reacción del 2-bromooctano indica ataque por atrás de acuerdo con el mecanismo S_N2; estudio de otros compuestos ópticamente activos, en condiciones en las que las reacciones siguen una cinética de segundo orden, muestran resultados similares. No es posible estudiar la estereoquímica de la mayoría de los halogenuros, puesto que no son ópticamente activos, sin embargo no hay razón para dudar que también ellos sufren ataque por atrás.

La inversión de la configuración es la regla general para reacciones que suceden en centros quirales, y es mucho más común que la retención de la configuración. Extrañamente, la frecuencia de la inversión fue la causa de su difícil descubrimiento. Paul Walden (Politécnico de Riga, Letonia) descubrió el fenómeno de la inversión en 1896, cuando encontró una de las reacciones excepcionales, en la cual la inversión *no* sucede.

Aparte de la orientación espacial del ataque, hay otra de la sustitución S_N2 aún más fundamental, puesto que define el mecanismo: la sucede *en una sola etapa*, de modo que la ruptura y formación de enlaces ocurren de una manera *concertada*. También esta característica se apoya en la estereoquímica: no por el hecho de que hay inversión, sino porque ésta es *completa*. Cada molécula del sustrato sufre el mismo destino estereoquímico —inversión, como es el caso—. Esta especificidad es consistente con el mecanismo: el grupo saliente todavía se encuentra ligado al carbono cuando comienza el ataque nucleofílico, controlando así la dirección del ataque. (Apreciaremos mejor la importancia de este aspecto al ver el contraste que ofrece la reacción S_N1.)

De hecho, ya hemos encontrado una situación de contraste: la cloración por radicales libres 1-cloro-2-metilbutano ópticamente activo (Sec. 4.28). Se extrae primero hidrógeno del centro quiral; luego, en un paso posterior, se une cloro al carbono. Sin embargo, una vez que el hidrógeno se fue, no queda nada que pueda dirigir el cloro hacia una cara en particular del carbono: el ataque ocurre al azar en ambas caras, de modo que resulta la modificación racémica.

En consecuencia, el mecanismo S_N2 está apoyado en pruebas estereoquímicas. De hecho, la relación entre mecanismo y estereoquímica está tan bien establecida que, en ausencia de otra evidencia, se considera que una inversión completa indica una reacción S_N2.

Podemos apreciar, una vez más, que la estereoquímica puede proporcionar un tipo de información acerca de una reacción que no es posible obtener por otros medios.

5.15 Reacción S_N2: reactividad. Impedimento estérico

Examinemos ahora la *reactividad* en la sustitución nucleofílica alifática, y veamos cómo la afectan los cambios estructurales del grupo alquilo.

De acuerdo con la teoría del mecanismo dual (Sec. 5.12), el orden de reactividad corrientemente observado, con un mínimo en 2°, es sencillamente la mezcla de dos órdenes de reactividad opuestos: uno por S_N2, y el otro por S_N1. Una manera de poner a prueba esta hipótesis es efectuando una sustitución en condiciones tales que todos los miembros de una serie —desde metilo hasta 3°— reaccionen en gran medida mediante una cinética de segundo orden, y midiendo las constantes de velocidad de segundo orden; a continuación, se repite todo el proceso, seleccionando esta vez condiciones que favorezcan una reacción de primer orden, con la correspondiente determinación de las constantes de velocidad de primer orden. Observemos resultados obtenidos de esta manera: primero, para la reacción S_N2, y más adelante, en otra sección, para la reacción S_N1.

Las mediciones directas de velocidades S_N2 para una serie de sustratos detectan resultados como los siguientes. (DMF es *dimetilformamida*, un disolvente que favorece la reacción S_N2, como veremos en la Sec. 6.4.)

Sustitución S_N2: reactividad relativa

$$R{-}Br + Cl^- \xrightarrow{DMF} R{-}Cl + Br^-$$



	Metilo	Etilo	Isopropilo	*t*-Butilo
Velocidad relativa (S_N2)	37	1.0	0.02	0.0008

Según lo postulado, la reactividad de los sustratos en la reacción S_N2 es:

Reactividad en S_N2 $\qquad CH_3W > 1° > 2° > 3°$

¿Cómo podemos justificar este orden de reactividades? Para responder a una pregunta de este tipo, debemos observar la reacción específicamente implicada —en este caso, la reacción S_N2— y comparar la estructura de los reactivos con la del estado de transición. Contrastando con la sustitución por radicales libres, la estructura del estado de transición esta vez *no* es intermediaria entre las de los reactivos y la del producto; esta vez, no podemos esperar que los factores que estabilizan el producto también lo hagan con el estado de transición.

Durante el desarrollo de muchas reacciones, se produce un cambio en la distribución electrónica tal que se desarrolla una carga negativa o positiva en la molécula reaccionante, y muy a menudo la reactividad depende de lo fácilmente que la molécula acomoda esa carga. A su vez, el acomodo de la carga depende de los *efectos polares* de los sustituyentes, es decir, de lo efectivos que sean estos sustituyentes para quitar o proporcionar electrones. Por tanto, examinemos en primer lugar la reacción S_N2 con respecto a cambios en la distribución de los electrones, utilizando nuevamente como ejemplo la reacción de un halogenuro de alquilo con el ion hidróxido. Tal como se describió el estado de transición (Sec. 5.13), hay un enlace

$$\underset{\text{Reactivos}}{HO^- + R{-}X} \longrightarrow \underset{\text{Estado de transición}}{\left[\overset{\delta_-}{HO}\cdots R\cdots\overset{\delta_-}{X}\right]} \longrightarrow \underset{\text{Productos}}{HO{-}R + X^-}$$

formado parcialmente entre el carbono y el ion hidróxido, y otro parcialmente roto entre el carbono y el halógeno; el ion hidróxido aportó electrones al carbono, mientras que el ion halogenuro se los quitó. Salvo que alguno de estos procesos, la formación o la ruptura del enlace, haya progresado mucho más que el otro, el carbono no es apreciablemente más negativo o positivo que al inicio de la reacción. Si fuera éste el caso, se concluiría que la secuencia de reactividades para la reacción S_N2 *no* es el resultado de efectos polares de los grupos sustituyentes.

Para comprender la influencia de la estructura en la velocidad, comparemos el estado de transición y los reactivos con respecto a sus *formas*, comenzando con la reacción del bromuro de metilo. El carbono en el reactivo y en el producto es tetraédrico, mientras que en el estado de transición se halla unido a cinco átomos. Como ya se indicó anteriormente, los enlaces C—H presentan una disposición similar a la de los radios de una rueda, mientras que los enlaces C—OH y C—Br están en el eje (Fig. 5.3).

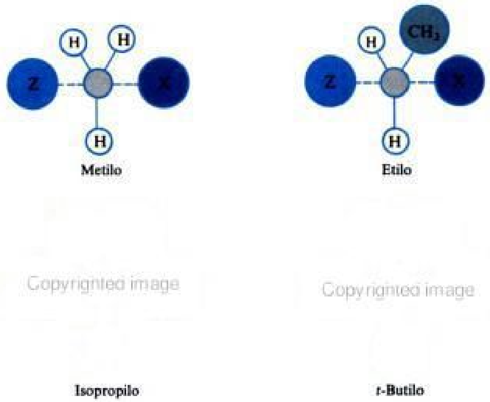


Fig. 5.3 Estructura molecular y reactividad: el factor estérico en la reacción S_N2. La aglomeración eleva la energía del estado de transición y reduce la velocidad de la reacción.

¿Cuál sería el efecto de reemplazar sucesivamente los hidrógenos por grupos metilo? Esto es, ¿cómo diferiría el estado de transición, a medida que avancemos, del bromuro de metilo al de etilo, luego al de isopropilo, y finalmente al bromuro de *t*-butilo? Con el reemplazo paulatino de átomos de hidrógeno por grupos metilo más voluminosos, va produciéndose una aglomeración creciente en torno al carbono. Como puede apreciarse con los modelos a escala (Fig. 5.4), cada vez resulta más inaccesible la parte de atrás de la molécula, donde debe realizarse el ataque.

Esta aglomeración es particularmente severa en el estado de transición, en el cual los

(*a*) (*b*)

(*c*) (*d*)

Fig. 5.4 Estructura molecular y reactividad: el factor estérico en la reacción S_N2. Modelos de bromuros de alquilo: (*a*) metilo; (*b*) etilo; (*c*) isopropilo, y (*d*) *t*-butilo. A medida que aumenta el número de sustituyentes unidos al carbono portador del —Br, aumenta la aglomeración en el punto del ataque nucleofílico.

metilos son forzados a acercarse al —OH y al —Br (Fig. 5.3). Las interacciones sin enlaces elevan la energía del estado de transición aglomerado más que la energía del reactivo, menos congestionado: la E_{act} es más elevada, y la reacción, más lenta.

Esta interpretación es la que se acepta generalmente ahora: *las diferencias en la velocidad de dos reacciones S_N2 se deben principalmente a* **factores estéricos**, y no a factores polares; es decir, las diferencias de velocidad tienen relación con el *volumen* de los sustituyentes, y no con sus efectos sobre la distribución electrónica. A medida que aumenta el número de sustituyentes unidos al carbono portador del halógeno, disminuye la reactividad con respecto a la sustitución S_N2, como lo demuestran las mediciones para la serie metilo, 1°, 2°, 3°.

Que aquí están operando factores estéricos se ve confirmado por las velocidades relativas de otra serie de sustratos. Esta vez, todos los sustratos son primarios, por lo que tienen el mismo *número* de sustituyentes —uno— unidos al carbono que tiene el halógeno.

Sustitución S_N2: reactividad relativa

$$R{-}Br + Cl^- \xrightarrow{DMF} R{-}Cl + Br^-$$



Velocidad relativa (S_N2)	Etilo	*n*-Propilo	Isobutilo	Neopentilo
	1.0	0.69	0.33	0.000 006

(*a*)

(*b*)

(*c*)

(*d*)

(*e*)

Fig. 5.5 Estructura molecular y reactividad: el factor estérico en la reacción S_N2. Modelos de bromuros de alquilo: (*a*) metilo; (*b*) etilo; (*c*) *n*-propilo; (*d*) isobutilo, y (*e*) neopentilo. A medida que aumenta el tamaño del único sustituyente del carbono portador del —Br, aumenta la aglomeración en el punto del ataque nucleofílico.

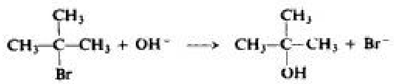
Pero ahora crece constantemente el *tamaño* del sustituyente: en el bromuro de etilo, éste es metilo; en el bromuro de *n*-propilo, etilo; en el bromuro de isobutilo, isopropilo, y en el bromuro de neopentilo, el sustituyente es *t*-butilo. Y a medida que crece el tamaño del sustituyente (único) aumenta también el impedimento estérico al ataque, de modo que decae la velocidad. (Véase Fig. 5.5.)

Observamos entonces que el mecanismo S_N2 recibe apoyo mediante tres líneas de evidencia: cinética, estereoquímica y el efecto de la estructura sobre la reactividad.

Retornaremos más adelante a la reacción S_N2, pero por el momento trataremos otro mecanismo que puede realizar la sustitución nucleofílica alifática.

5.16 Reacción S_N1: mecanismo y cinética. Etapa determinante de la velocidad

La reacción entre el bromuro de *t*-butilo y el ion hidróxido para dar alcohol *t*-butílico sigue una cinética de primer orden; es decir, la velocidad depende de la concentración de uno solo de los reactivos: el bromuro de *t*-butilo.

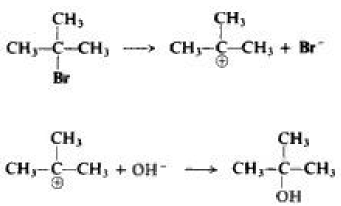


$$\text{velocidad} = k[\text{RBr}]$$

¿Cómo hemos de interpretar el hecho que la velocidad es independiente de $[OH^-]$? Si la velocidad de la reacción es independiente de $[OH^-]$, sólo puede significar que la reacción, *cuya velocidad estamos determinando*, no involucra OH^-.

Estas observaciones pueden interpretarse por el siguiente mecanismo: el bromuro de *t*-butilo se disocia lentamente (paso 1) en un ion bromuro y en un catión derivado del grupo *t*-butilo: un *carbocatión*. Este carbocatión se combina ahora (paso 2) velozmente con un ion hidróxido para generar alcohol *t*-butílico.

(1) (2)



Lenta / Rápida — S_N1

La velocidad de la reacción total queda determinada por la ruptura lenta del enlace C—Br, para formar el carbocatión, el cual, una vez formado, reacciona de inmediato para dar el producto. La velocidad que estamos determinando corresponde a la del paso (1), que no involucra OH^-, de modo que no depende de $[OH^-]$. *Una sola etapa cuya velocidad*

determina la velocidad total de un proceso de varias etapas se denomina **etapa determinante de la velocidad**.

No es extraño que el paso que determina la velocidad sea el que implica la *ruptura* de un enlace, un proceso que consume energía. Reconocemos esta ruptura de enlace particular como un ejemplo de *heterólisis*, escisión en la que ambos electrones enlazantes parten con el mismo fragmento: un proceso que necesita aún más energía (Sec. 1.14) que la homólisis que estudiamos en la sustitución por radicales libres. (En la Sec. 6.5 descubriremos de dónde procede toda esta energía.)

Es evidente también que la combinación del carbocatión con el ion hidróxido es un paso sumamente rápido, puesto que solamente implica la *formación* de un enlace, un proceso liberador de energía. Esta combinación puede reconocerse como una reacción ácido-base en el sentido de Lewis. Sabemos que el ion OH^- es una base fuerte; como veremos, los carbocationes son ácidos de Lewis fuertes.

Este es el mecanismo llamado **S_N1**: *sustitución nucleofílica unimolecular*. Debido a que la etapa determinante de la velocidad sólo depende de *una* molécula, empleamos aquí el término *uni*molecular (sin considerar las muchas moléculas necesarias de disolvente).

No debemos imaginar que las leyes de la química quedan mágicamente suspendidas para el segundo paso, el rápido. Implica una reacción con OH^- y su velocidad depende de $[OH^-]$. Lo especial aquí es que aunque el paso (2) se haga más lento por una baja $[OH^-]$, sigue siendo *mucho* más rápido que el paso (1), por lo que cualquier cambio en su velocidad no afecta la velocidad global.

Veamos lo que queremos decir con etapa determinante de la velocidad para una reacción como la siguiente,

$$\text{(1)} \qquad \mathrm{A} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} \mathrm{R} + \mathrm{B}$$

$$\text{(2)} \qquad \mathrm{R} + \mathrm{C} \xrightarrow{k_2} \text{producto}$$

donde **R** es un intermediario reactivo (carbocatión, radical libre, carbanión) cuya concentración se mantiene en un *estado estacionario* bajo durante toda la reacción. La expresión cinética para la formación del producto es

$$\text{(3)} \qquad \text{velocidad} = \frac{k_1[\mathrm{A}]}{1 + \dfrac{k_{-1}[\mathrm{B}]}{k_2[\mathrm{C}]}}$$

Sin entrar en la derivación de esta expresión, veamos su significado.

El término $k_1[A]$ está en el numerador, y el $k_2[C]$, en el denominador del denominador; cuanto más grandes son mayor es la velocidad. Esto es razonable, puesto que $k_1[A]$ es la velocidad del paso (1) y $k_2[C]$ contribuye a la velocidad del paso (2). El término $k_{-1}[B]$ se encuentra en el denominador; cuanto mayor es, más lenta es la reacción: esto también es comprensible, puesto que contribuye a la velocidad del reverso del paso (1).

Ahora, si resulta que $k_2[C]$ es *mucho más grande* que $k_{-1}[B]$, entonces, el término $k_{-1}[B]/k_2[C]$ es muy pequeño —insignificante con respecto a 1—, por lo que puede despreciarse; en tal caso, resulta la expresión conocida para una cinética de primer orden:

$$\text{velocidad} = k_1[\mathrm{A}]$$

Pero si $k_2[C]$ es mucho mayor que $k_{-1}[B]$, significa que *el paso* (2) *es mucho más rápido que el reverso del paso* (1). Esta es la verdadera condición para que el paso (1) sea determinante de la velocidad. ¿Significa lo anterior, contrariamente a lo dicho, que el paso (1) —en su forma directa— no

necesita ser más lento que el (2)? El paso (1) debe seguir siendo lento, pues de lo contrario el intermediario reactivo se generaría más rápidamente de lo que se podría consumir, de modo que su concentración se iría incrementando, lo que es contrario a la naturaleza del intermediario reactivo, y es una condición diferente a aquélla para la cual vale la expresión cinética (3).

¿Qué pruebas hay de que los halogenuros de alquilo pueden reaccionar por medio de este mecanismo? Acabamos de ver que el mecanismo concuerda con la cinética de primer orden de una reacción como la del bromuro de *t*-butilo con el ion hidróxido. En general, **una reacción S_N1 sigue una cinética de primer orden**. La velocidad de la reacción completa queda determinada por la velocidad de ionización del halogenuro de alquilo, de modo que sólo depende de su concentración.

En las siguientes secciones se verán otras evidencias, pero para entenderlas debemos saber algo más acerca del intermediario que se encuentra en el meollo del mecanismo —y de hecho en el centro de gran parte de la química orgánica—, el *carbocatión*. Así pues, dedicaremos un tiempo a seguir dos hebras que se entrelazan por el entramado de la química orgánica: concentrándonos alternativamente en la reacción S_N1 y en la química fundamental de los carbocationes.

5.17 Carbocationes

Con el fin de explicar los hechos observados, se propuso cierto mecanismo para la halogenación de los alcanos. El centro de este mecanismo es la existencia efímera de radicales libres, partículas neutras altamente reactivas que tienen un electrón no apareado.

Para describir ciertas observaciones —de las cuales la cinética de primer orden tratada en la sección anterior es tan sólo una—, se ha propuesto otra partícula: el **carbocatión**, *un grupo de átomos que contiene un carbono con seis electrones solamente.*

Los carbocationes se clasifican como primarios, secundarios o terciarios, de acuerdo con el carbono portador de la carga positiva. Se nombran utilizando la palabra *catión.* Por ejemplo:



Catión metilo — Catión etilo (*primario*, 1°) — Catión isopropilo (*secundario*, 2°) — Catión *t*-butilo (*terciario*, 3°)

Debemos estar preparados para encontrarnos con otros dos nombres para lo que hemos denominado *carbocatión*. *Ion carbonio* es casi el único nombre utilizado en la literatura antigua, siendo aún su empleo muy común, aunque a veces con un significado especial. Olah (más adelante) ha propuesto que se use *ion carbenio* para las especies recién descritas, reservando *ion carbonio* para especies como el CH_5^+ (análogas al *ion amonio*, etc.); el conjunto de iones carbenio y carbonio serían los *carbocationes*.

Al igual que el radical libre, el carbocatión es una partícula muy reactiva, y por la misma razón: la tendencia a completar el octeto del carbono. Puesto que en este caso se necesita un *par* de electrones para completarlo, el carbono es un ácido de Lewis, y sumamente poderoso. Se distingue del radical libre por poseer una carga positiva.

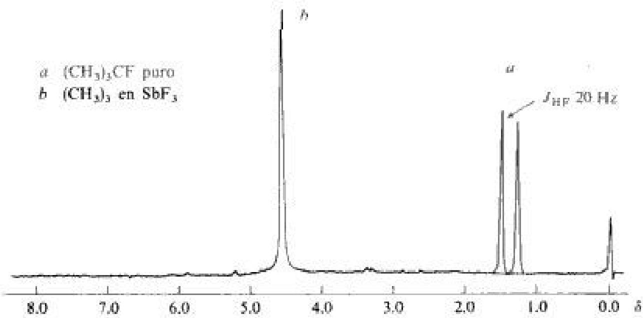
Un tipo de carbocatión excepcionalmente estable fue reconocido en 1902 (Problema 15.10, Sec. 15.17) debido al carácter salino de ciertos compuestos orgánicos. No obstante, para cationes alquilo simples, tal observación directa debe ser muy difícil, debido precisa-

mente a la reactividad —y de ahí su corta vida— que se les atribuye. Sin embargo, durante las décadas del 1920 y 1930 se propusieron cationes alquilo como intermediarios en muchas reacciones orgánicas, aceptándose su existencia debido principalmente al trabajo de tres químicos: Hans Meerwein, de Alemania, el «padre de la química moderna de los carbocationes»; *sir* Christopher Ingold, de Inglaterra, y Frank Whitmore, de Estados Unidos. La evidencia consistió en una amplia gama de observaciones que se hicieron durante el estudio de la química de halogenuros de alquilo, alcoholes, alquenos y muchos otros tipos de compuestos orgánicos: observaciones que revelaron un patrón básicamente similar de comportamiento, atribuido por lógica a carbocationes intermediarios. Una parte importante de este libro se dedica al estudio de ese patrón.

En 1963, George Olah (ahora en la Universidad de California del Sur) informó sobre la *observación directa* de cationes alquilo simples. Disueltos en el fuertísimo ácido de Lewis SbF_5, se observó que los fluoruros (y, más tarde, otros halogenuros) de alquilo sufren ionización con formación de un catión, que se estudia con comodidad. Se observó un cambio drástico en el espectro RMN (Cap. 16), del espectro del fluoruro de alquilo al de una molécula que no contiene flúor, sino carbono hibridado sp^2 con una densidad electrónica muy baja.

$$RF + SbF_5 \longrightarrow R^+ \, SbF_6^-$$

La figura 5.6 ilustra lo que se observó para el sistema del fluoruro de *t*-butilo: un espectro sencillo, pero muy significativo precisamente por su sencillez. Aunque potencialmente muy reactivo, el catión *t*-butilo tiene muy poco que hacer en este ambiente, excepto tratar de recuperar el ion fluoruro —y el SbF_5 es un ácido de Lewis aún más fuerte que el catión—. Esta es una reacción ácido-base; el SbF_5 (llamado *superácido*) es un ácido de Lewis aun más fuerte que el catión alquilo, y mantiene la base ganada, el ion fluoruro.



Cortesía de The Journal of American Chemical Society

Fig. 5.6 Espectro de RMN protónica de (*a*) fluoruro de *t*-butilo y (*b*) catión *t*-butilo. En (*a*), la señal de protones se divide en dos picos por acoplamiento con el fluoruro cercano. En (*b*) hay un solo pico, desplazado a campo muy bajo; hay una fuerte desprotección, debido a la baja densidad electrónica en el carbono positivo.

Por métodos como éste, Olah abrió la puerta al estudio no sólo de la propia existencia de cationes orgánicos de muchos tipos, sino también, de los detalles intimos de su estructura.

Puede llevarse a cabo un efecto muy significativo para esta reacción. Si se diluye la solución que contiene el $R^+SbF_6^-$ con agua, se obtiene el alcohol, ROH. En esencia con esto tenemos los dos pasos propuestos para la reacción S_N1 —la generación de un carbocatión y sus combinación con un nucleófilo—, pero observados como procesos discretos, separados todo el tiempo que deseemos.

(1) $$RF + SbF_5 \longrightarrow R^+SbF_6^-$$

(2) $$R^+SbF_6^- + H_2O \longrightarrow ROH_2^+ + SbF_6^- \longrightarrow ROH + SbF_5 + HF$$

Por tener solamente un sexteto de electrones en su carbono, un carbocatión es una partícula inestable y altamente reactiva. Como veremos, puede sufrir una amplia gama de reacciones. Cuál de ellas depende de las condiciones experimentales. Pero todas las reacciones de un carbocatión tienen un fin común: *proporcionar un par de electrones para completar el octeto del carbono con carga positiva.* En la segunda etapa de una reacción S_N1 probablemente vemos la manera más directa de lograr esto: la combinación con un nucleófilo, una molécula básica rica en electrones.

$$\underset{\text{Carbocatión}}{R^+} + \underset{\text{Nucleófilo}}{:Z} \longrightarrow R:Z$$

5.18 Estructura de carbocationes

En un carbocatión, el carbono deficiente en electrones se halla enlazado a otros tres átomos mediante orbitales sp^2. Estos orbitales se encuentran en un plano (Sec.1.10), el del núcleo del carbono, y están dirigidos hacia los vértices de un triángulo equilátero. Esta parte del carbocatión es, en consecuencia, *plana*, con el carbono deficiente electrónicamente y los tres átomos unidos a él ubicados en el mismo plano (Fig. 5.7*a*).

Sin embargo, la descripción de la molécula aún no está completa. El carbono todavía posee un orbital *p*, con sus dos lóbulos ubicados por encima y por debajo del plano de los enlaces σ (Fig. 5.7*b*); en un carbocatión, este orbital *p* se encuentra *vacío.* A pesar de estar formalmente vacío, descubriremos que este orbital *p* está íntimamente implicado en la química de los carbocationes: en sus estabilidades y en las estabilidades de los diversos estados de transición que conducen a su formación. Este es el resultado del solapamiento del orbital *p* con otros orbitales cercanos —solapamiento geométricamente posible por la planaridad del carbocatión.



Fig. 5.7 Un carbocatión. (*a*) Sólo se indican enlaces σ. (*b*) Un orbital *p* vacío por encima y por debajo del plano de los enlaces σ.

No cabe duda acerca de la planaridad de los carbocationes. La descripción mecanico-cuántica de un carbocatión es exactamente la misma que la del trifluoruro de boro (Sección 1.10), una molécula cuya planaridad está firmemente establecida. Los espectros RMN e infrarrojos de los carbocationes estabilizados, estudiados por Olah, son consistentes con la hibridación sp^2 y la planaridad: especialmente los espectros infrarrojo y Raman del catión *t*-butilo son sorprendentemente similares a los del trimetilboro, el cual se sabe que es plano.

5.19 Reacción S_N1: estereoquímica

Seguiremos con la química fundamental de los carbocationes en la sección 5.20, pero por ahora continuaremos con nuestro planteamiento original, la sustitución nucleofílica. Veamos un aspecto directamente relacionado con la forma de los carbocationes: la estereoquímica de la reacción S_N1. Según los estudios estereoquímicos de la reacción S_N2 (Sec. 5.14), la sustitución se efectúa en un sustrato ópticamente activo. Se aísla el producto y se comparan su configuración y pureza óptica con las del material de partida. Como antes, deben haberse asignado las configuraciones relativas del reactivo y del producto, y se deben conocer también las rotaciones de las muestras ópticamente puras, para poder calcular las purezas ópticas.

Se ha hecho este tipo de estudios de las reacciones entre varios sustratos terciarios y el disolvente metanol, CH_3OH: reacciones de un tipo que con toda probabilidad proceden mediante S_N1. En cada caso se obtiene un producto de configuración opuesta de la del material de partida y de *pureza óptica considerablemente inferior*. Un sustrato ópticamente puro da, por ejemplo, un producto cuya pureza óptica es de sólo el 50 % —y, en muchos casos, todavía menor.



Opticamente activo *Configuración opuesta; pureza óptica menor*

S_N1: racemización más inversión

El material de partida ópticamente puro sólo contiene uno de los enantiómeros, mientras que el producto debe contener los dos. El producto es así una mezcla del compuesto invertido y de la modificación racémica, por lo que se dice que la reacción procede con inversión más *racemización parcial*.

Aclaremos bien lo anterior. Consideremos el caso en que un sustrato ópticamente puro que da un producto con la configuración opuesta y de una pureza óptica del 50 %. De cada 100 moléculas de producto, se forman 75 con inversión de la configuración y 25, con retención. Las 25 de configuración retenida anulan la rotación de 25 de las moléculas de configuración invertida, con lo que queda un exceso de 50 moléculas con configuración invertida para proporcionar la rotación óptica observada: el 50 % del valor máximo.

Podría decirse que la reacción procede con 75 % de inversión y 25 % de retención; de igual manera, podría argumentarse que la reacción procede con 50 % de inversión y 50 % de racemización. Sin embargo, esta última forma es la que generalmente se utiliza: el porcentaje de racemización es, como veremos, una medida de la aleatoriedad estereoquímica, y el porcentaje de inversión *neta* (o, como sucede en ciertos tipos de reacciones, retención neta) es una medida de la estereoselectividad (Sec. 9.2).

¿Cómo explicamos la estereoquímica observada para la reacción S_N1? Estudiemos primero por qué sucede la racemización, y luego, por qué es sólo parcial y va acompañada de alguna inversión neta.

En una reacción S_N2 vimos que el nucleófilo ataca a la propia molécula de sustrato (Sección 5.14), y la inversión *completa* que se observa es una consecuencia directa de tal hecho: el grupo saliente aun se encuentra ligado al carbono en el instante del ataque, y dirige el ataque sobre cada molécula de la misma manera —hacia la parte de atrás—. Ahora bien, en una reacción S_N1, el nucleófilo *no* ataca al sustrato, sino al intermediario, el carbocatión: el grupo saliente se ha desprendido ya, y podría pensarse que no afecta a la orientación espacial del ataque.

Veamos a qué conduce este razonamiento. El sustrato ópticamente activo —digamos, un halogenuro de alquilo— se disocia en el primer paso para formar un ion halogenuro y un carbocatión. Luego, el reactivo nucleófilo, Z:, se une al carbocatión. Sin embargo, puede unirse a cualquiera de las caras de este ion plano y, dependiendo de la cara que elija, da origen a uno u otro de los productos enantiómeros (véase Fig. 5.8). Los dos enantiómeros juntos constituyen la modificación racémica. Así, la racemización que acompaña a estas reacciones es consistente con el mecanismo S_N1 y con la formación de un carbocatión intermediario.

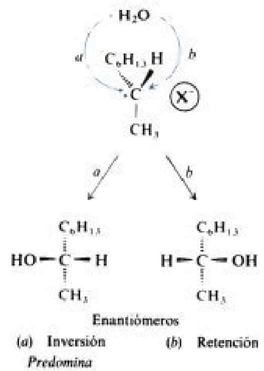


Fig. 5.8 La reacción S_N1: racemización más inversión. El reactivo nucleófilo ataca tanto (*a*) el lado de atrás, como (*b*) el frente del carbocatión. Predomina el ataque por atrás.

[Hasta aquí, nuestro análisis está de acuerdo con lo dicho sobre la estereoquímica de la cloración por radicales libres (Sec. 4.28), en la que el ataque aleatorio sobre ambas caras del radical libre origina, como recordaremos, la racemización total.]

Pues bien, si el ataque a ambas caras del carbocatión fuera puramente aleatorio, esperaríamos obtener cantidades iguales de los dos enantiómeros, es decir, sólo la modificación racémica. No obstante, a pesar de que a veces la racemización es muy elevada —90 % o más—, casi nunca es completa y, en general, el producto invertido excede a su enantiómero: la reacción procede con racemización *más algo de inversión neta.*

¿Cómo podemos acomodar incluso esta inversión neta limitada dentro del marco del mecanismo S_N1? ¿Cómo justificamos el hecho de que el ataque al carbocatión *no* sea puramente aleatorio? Es evidente que el exceso de inversión se debe, de alguna forma, al grupo saliente: debe ejercer aún cierto control sobre la estereoquímica. En ausencia completa del grupo saliente, el carbocatión plano perdería toda su quiralidad y no podría generar un producto con ninguna actividad óptica. (*Recuérdese*: la síntesis de compuestos quirales a partir de reactivos aquirales siempre da la modificación racémica.)

¿Cómo está involucrado el grupo saliente? Para hallar una respuesta a esto, consideremos el proceso de la heterólisis. A medida que la reacción avanza, la distancia entre carbono y halógeno aumenta progresivamente, hasta que, finalmente, el enlace covalente se rompe. Se generan los dos iones de carga opuesta —pero *no*, de inmediato, en forma de iones completamente *libres*—. Inicialmente deben encontrarse muy juntos, lo suficiente para que la atracción electrostática sea apreciable; existen así —por algún tiempo— como un *par iónico* (Sec. 6.4). Recién formados, los iones se encuentran en contacto mutuo. Luego, a medida que se alejan por difusión, comienza a intervenir una capa tras otra de disolvente, hasta que por fin son mutuamente independientes y se habla de iones «libres».

$$R{:}X \longrightarrow \underset{\text{Par íntimo de iones}}{R^+X^-} \longrightarrow \underset{\text{Par iónico separado por disolvente}}{R^+\|X^-} \longrightarrow \underset{\text{Iones libres}}{R^+ + X^-}$$

Ahora, el ataque nucleofílico puede suceder en cualquier momento después de la heterólisis, por lo que puede involucrar a cualquier especie, desde el par iónico formado inicialmente, hasta el carbocatión libre. El ataque sobre este último es el azar, dando modificación racémica. Sin embargo, el ataque sobre el par iónico no es al azar: el anión se encuentra más o menos cerca del frente del carbocatión, protegiendo así este lado del ataque; el resultado es el ataque preferencial por atrás. Por tanto, mientras ocurra el ataque antes de la separación completa del par iónico, la inversión de la configuración compite con la racemización.

De esta manera, el mecanismo S_N1 puede justificar el hecho de que la racemización no es completa. Pero lo principal es —contraste importante con la estereoquímica S_N2— que la racemización suceda después de todo. A diferencia de una reacción S_N2, que procede con inversión completa, **una reacción S_N1 lo hace con racemización.**

Que haya dos clases de estereoquímica, refuerza la idea central de que existen dos mecanismos diferentes. El aspecto particular de la estereoquímica apoya poderosamente los mecanismos específicos mencionados. La inversión completa en la reacción S_N2 afirma la idea de la formación y ruptura concertada de enlaces, *en una sola etapa*; la racemización en la reacción S_N1 indica que la formación y ruptura de enlaces suceden por separado, *en etapas distintas.*

El próximo aspecto que estudiaremos de la reacción S_N1 es el problema de la *reactividad*, para cuya comprensión debemos volver otra vez a la química de los carbocationes, y examinar lo que, para nosotros, será su propiedad más importante: sus *estabilidades relativas.*

5.20 Estabilidades relativas de carbocationes

Cuando quisimos comparar estabilidades de radicales libres (Sec. 3.24), utilizamos las energías de disociación homolítica de enlaces, puesto que éstas son las que intervienen en reacciones con generación de radicales libres.

Queremos comparar ahora estabilidades de carbocationes, y para hacerlo seguiremos la misma línea de razonamiento que para los radicales libres. Esta vez, sin embargo, debemos partir de las energías de disociación *heterolítica* de enlaces de la tabla 1.3 (Sec. 1.14), puesto que éstas se aplican a reacciones con generación de carbocationes. En esta tabla se registran energías para enlaces que unen bromo con varios grupos. Estos valores son los ΔH de las reacciones siguientes:

$$CH_3{-}Br \longrightarrow CH_3^{\oplus} + Br^- \qquad \Delta H = 219\ \text{kcal}$$

Bromuro de metilo → Catión metilo

$$CH_3CH_2{-}Br \longrightarrow CH_3CH_2^{\oplus} + Br^- \qquad \Delta H = 184$$

Bromuro de etilo → Catión etilo, *Un catión 1°*

$$CH_3CH(Br)CH_3 \longrightarrow CH_3\overset{\oplus}{C}HCH_3 + Br^- \qquad \Delta H = 164$$

Bromuro de isopropilo → Catión isopropilo, *Un catión 2°*

$$CH_3{-}C(CH_3)(Br){-}CH_3 \longrightarrow CH_3{-}\overset{\oplus}{C}(CH_3){-}CH_3 + Br^- \qquad \Delta H = 149$$

Bromuro de *t*-butilo → Catión *t*-butilo, *Un catión 3°*

Por definición, esta energía de disociación de enlace es la cantidad de energía que debe suministrarse para convertir un mol de bromuro de alquilo en carbocationes y iones bromuro.

$$R{-}Br \longrightarrow R^+ + Br^- \qquad \Delta H = \text{energía de disociación heterolítica de enlace}$$

Podemos apreciar que la cantidad de energía necesaria para generar las diversas clases de carbocationes decrece en el orden: $CH_3^+ > 1° > 2° > 3°$.

Si se necesita menor energía para formar un carbocatión que otro, sólo puede significar que, *en relación con el bromuro de alquilo del cual se forma*, un carbocatión contiene menor energía que el otro, es decir, es *más estable* (véase Fig. 5.9).

No intentamos comparar, por ejemplo, los contenidos energéticos absolutos de los cationes isopropilo y *t*-butilo, simplemente sostenemos que la diferencia en energía entre el bromuro de isopropilo y sus cationes correspondientes es mayor que la diferencia entre el bromuro de *t*-butilo y sus carbocationes. *Cuando comparamos estabilidades de carbocationes, comprendemos que nuestro estándar para cada catión es el sustrato del cual se deriva.* Este tipo de estabilidad que nos interesa lo trataremos más adelante.

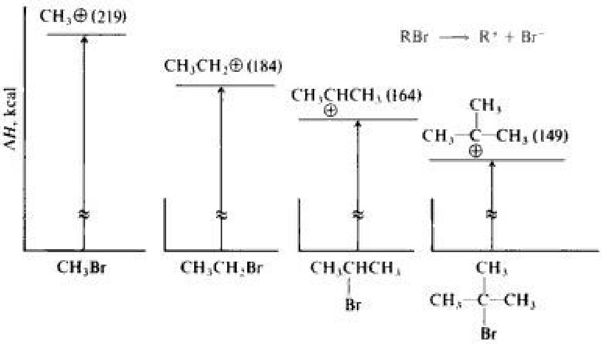


Fig. 5.9 Estabilidades de carbocationes en relación con los bromuros de alquilo. (Los gráficos están alineados entre sí para facilitar la comparación.)

Utilizamos bromuros de alquilo para nuestra comparación, pero igualmente pudimos emplear fluoruros, cloruros o yoduros de alquilo, o los alcoholes correspondientes. Las energías de disociación de enlaces de la tabla 1.3 muestran para todos estos compuestos el mismo orden de estabilidad de carbocationes. Incluso las magnitudes de diferencias energéticas, en kcal/mol, son casi las mismas, cualquiera que sea la clase de compuestos de origen. La diferencia entre los cationes metilo y *t*-butilo, por ejemplo, en relación con diversos sustratos, es: fluoruros, 67 kcal; cloruros, 70 kcal; bromuros, 70 kcal; yoduros, 72 kcal, y alcoholes, 66 kcal.

En relación con el sustrato del cual se forma cada uno, el orden de estabilidad de carbocationes es:

Estabilidad de carbocationes $3° > 2° > 1° > CH_3^+$

Descubriremos que este mismo orden no sólo se aplica a los carbocationes cuando se forman por heterólisis, sino también cuando se forman mediante procesos enteramente diferentes.

Las diferencias de estabilidad entre carbocationes es *mucho* mayor que entre radicales libres. El radical libre *t*-butilo, por ejemplo, es sólo 12 kcal más estable que el metilo; el catión *t*-butilo es, según el sustrato, 66-72 kcal más estable que el catión metilo. Estas diferencias, mucho mayores, en estabilidad, dan origen a efectos mucho mayores en la reactividad.

Hasta este momento, nuestro análisis se ha basado en energías de disociación de enlaces, las cuales se miden en la fase gaseosa. Sin embargo, casi toda la química de carbocationes se desarrolla en solución y, como sabemos, los disolventes pueden ejercer efectos estabilizantes poderosos en solutos iónicos. ¿Es válido el orden de estabilidades establecido para carbocationes en solutos iónicos. ¿Es válido el orden de estabilidades establecido para carbocationes en solución? Se da respuesta a esto en forma más directa, midiendo, en varios disolventes, los ΔH para la generación de carbocationes, utilizando el método del superácido de Olah. Los valores obtenidos revelan el mismo orden para la estabilidad de carbocationes, en relación con el sustrato de origen, que las energías de disociación. Incluso las *diferencias* en estabilidad, en kcal/mol, son prácticamente las mismas.

$$RCl + SbF_5 \longrightarrow R^+SbF_5Cl^- \qquad \Delta H = \text{calor de ionización}$$

Hemos logrado así un orden de estabilidades de carbocationes que vale tanto para soluciones como para la fase gaseosa, y que es aplicable a la generación de carbocationes con una amplia variedad de sustratos y en una vasta gama de reacciones químicas. A medida que avancemos nuestro estudio, añadiremos otros tipos de carbocationes a nuestra serie y examinaremos otros tipos de reacciones mediante las que pueden ser generados.

Veamos ahora cómo puede justificarse este orden.

5.21 Estabilización de carbocationes. Distribución de la carga. Efectos polares

El rasgo característico de un carbocatión es, por definición, su carbono deficiente en electrones y su correspondiente carga positiva. La estabilidad relativa de un carbocatión está determinada principalmente por su mayor o menor capacidad para *acomodar* dicha carga.

De acuerdo con las leyes de la electrostática, **la estabilidad de un sistema cargado aumenta con la dispersión de la carga**. En consecuencia, todo factor que tiende a esparcir la carga positiva del carbono deficiente en electrones, y distribuirla sobre el resto del ion, debe estabilizar al carbocatión.

Consideremos un sustituyente, G, ligado a un carbono electrónicamente deficiente, en lugar de un átomo de hidrógeno. En comparación con este último, G puede liberar, o aceptar, electrones. *Tal efecto sobre la disponibilidad de electrones en el centro reactivo se denomina* **efecto polar**.

Estabilidad de carbocationes



G libera electrones: *dispersa la carga, estabiliza al catión*

G atrae electrones: *intensifica la carga, desestabiliza al catión*

Un sustituyente que libera electrones tiende a reducir la carga positiva en el carbono deficiente en electrones; al hacer esto, el propio sustituyente se torna algo positivo: la dispersión de la carga estabiliza al carbocatión.

Un sustituyente que atrae electrones tiende a intensificar la carga positiva en el carbono deficiente en electrones, así el carbocatión resulta menos estable.

Acabamos de ver que el orden de estabilidad de carbocationes es el siguiente:

Estabilidad de carbocationes $3° > 2° > 1° > CH_3^+$

Por definición, la distinción entre cationes primario, secundario y terciario es el número de grupos alquilo ligados al carbono con deficiencia electrónica. Luego, los hechos establecen que, *cuanto mayor es el número de grupos alquilo, más estable es el carbocatión.*



Catión metilo — Catión primario — Catión secundario — Catión terciario

Liberación de electrones: *dispersa la carga, estabiliza al ion*

Si nuestra generalización sobre dispersión de carga tiene aplicación en este caso, quiere decir que los grupos alquilo *liberan electrones.*

¿Es la liberación de electrones lo que hubiéramos esperado de grupos alquilo? Ingold (Sec. 5.12) ha propuesto que los grupos alquilo, al carecer de tendencia polares fuertes propias, pueden realizar prácticamente todo lo que otros grupos presentes en la molécula les demande. La acumulación de hechos prueba que efectivamente es así: a menudo, los grupos alquilo tienden a estabilizar tanto a cationes, como a aniones, indicando liberación o atracción de electrones según sea *la demanda.* En un carbocatión, el carbono con deficiencia electrónica necesita urgentemente electrones —es como si fuera un elemento distinto muy electronegativo—, por lo que *induce* a los grupos alquilo a liberarlos para satisfacer esa necesidad.

Ahora, ¿cómo ejerce un sustituyente su efecto polar? A pesar de la cantidad ingente de trabajo realizado —y que se sigue realizando—, no hay acuerdo general, excepto en que deben operar por lo menos dos factores. Consideraremos que la atracción o liberación de electrones es el resultado de la operación de dos factores: el *efecto inductivo* y el de *resonancia.*

El **efecto inductivo** depende de la tendencia «intrínseca» de un sustituyente a liberar o atraer electrones —por definición, su electronegatividad—, y actúa a lo largo de la cadena molecular o a través del espacio. El efecto se debilita gradualmente con el aumento de la distancia al sustituyente. La mayoría de los elementos que suelen sustituir hidrógeno en una molécula orgánica son más electronegativos que el hidrógeno, de modo que estos sustituyentes suelen ejercer efectos inductivos de atracción de electrones; por ejemplo: —F, —Cl, —Br, —I, —OH, $—NH_2$, $—NO_2$.

El **efecto de resonancia** implica *deslocalización* de electrones —típicamente los denominados electrones π (pi)—. Depende del solapamiento de ciertos orbitales, por lo que sólo puede operar cuando el sustituyente se encuentra localizado de ciertos modos especiales en relación con el centro de carga. Por su naturaleza, el efecto de resonancia es estabilizante (Sec. 10.14), de modo que supone una extracción de electrones de un centro cargado negativamente y a una liberación de electrones hacia un centro con carga positiva.

La naturaleza de la liberación de electrones por los grupos alquilo no está clara. Puede que se trate de un efecto inductivo; puede ser uno de resonancia (*hiperconjugación*, Sección 10.16), siendo proporcionados los electrones por solapamiento de enlaces σ con el orbital p vacío de un carbono deficiente en electrones. Puede muy bien ser una combinación de ambos. Cuando nos referimos en este texto al efecto inductivo de grupos alquilo, debe entenderse que éste puede incluir una contribución de la hiperconjugación.

Como quiera que se genere, el efecto polar de los grupos alquilo no es poderoso, sin embargo da como resultado diferencias muy grandes de estabilidad entre las diversas clases de carbocationes. Estas diferencias debemos tenerlas muy presentes al ocuparnos de la química de los carbocationes, que es muy variada.

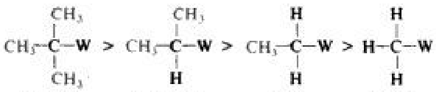
5.22 Reacción S_N1: reactividad. Facilidad de formación de carbocationes

Volvamos una vez más a la sustitución nucleofílica y a la pregunta de cómo la estructura del grupo alquilo afecta a la reactividad. Ya vimos (Sec. 5.15) que la reactividad S_N2 disminuye en la serie CH_3W, 1°, 2°, 3°, como postularon Hughes e Ingold (Sec. 5.12). Veamos ahora cuáles son los hechos en relación con la otra mitad de su teoría dual: ¿cambia la reactividad por S_N1 en el sentido contrario a lo largo de la misma serie?

En condiciones que favorezcan ampliamente la S_N1, se obtienen los resultados siguientes:

Sustitución S_N1: reactividad relativa

$$R{-}W + CF_3COOH \longrightarrow R{-}OCOCF_3 + H{-}W$$



	t-Butilo	Isopropilo	Etilo	Metilo
Velocidad relativa (S_N1)	$> 10^6$	1.0	$< 10^{-4}$	$< 10^{-5}$

Se confirma así el orden de reactividades postulado. También, las diferencias en reactividad son, como se señaló, mucho más grandes que las que se encontraron para la reacción S_N2 —véase la curva S_N1 fuertemente ascendente de la figura 5.1 (Sec. 5.12)—. Por S_N1, los sustratos terciarios son más de un millón de veces más reactivos que los secundarios, que a su vez son por lo menos 10 000 veces —y es probable que más de un millón— más reactivos que los primarios.

Incluso se cree que estas diferencias están subestimadas. Las reactividades de los sustratos primarios y metílicos son *muy* inferiores a los valores máximos indicados; es probable que aun las bajas velocidades medidas para ellos son en gran parte S_N2, no para S_N1, actuando el disolvente como nucleófilo (Sec. 6.9).

En consecuencia, la reactividad de los sustratos en la reacción S_N1 sigue la secuencia:

Reactividad en S_N1 $\qquad 3° > 2° > 1° > CH_3W$

Ahora bien, el paso determinante de la velocidad en S_N1 es la formación del carbocatión; esto es, un sustrato sufre S_N1 más rápido que otro porque forma el carbocatión más rápido. Por tanto, nuestra secuencia de reactividad conduce directamente a otra que indica la velocidad relativa de formación de carbocationes:

Velocidad de formación de carbocationes $\qquad 3° > 2° > 1° > CH_3^+$

Al ordenar los carbocationes de acuerdo con su velocidad de formación, lo hemos hecho simultáneamente en el orden de sus estabilidades. **Cuanto más estable es un carbocatión, más rápida es su formación.**

Probablemente ésta es la generalización más conveniente de la estructura y reactividad que aparece en este libro —o que de hecho existe en la química orgánica—. Los carbocationes se generan a partir de muchos compuestos distintos de los halogenuros de alquilo, y en reacciones diferentes de la sustitución nucleofílica. *No obstante, en todas estas reacciones, en las que se generan carbocationes, la estabilidad de éstos desempeña un papel importante en el gobierno de la reactividad y la orientación.*

¿Cómo podemos demostrar el hecho de que la velocidad de formación de un carboca-

tión depende de su estabilidad? Como siempre, para dar respuesta a esto, debemos considerar la reacción específica implicada —en este caso, la S_N1— y comparar la estructura de los reactivos con la del estado de transición.

En una reacción S_N1 de un halogenuro de alquilo, el carbocatión se forma por heterólisis de la molécula del sustrato; esto es, por ruptura del enlace carbono-halógeno. En el reactivo, el carbono y el halógeno comparten un par de electrones; salvo por una polaridad moderada, estos dos átomos son neutros. En los productos, el halógeno se ha llevado consigo el par de electrones, quedando el carbono con sólo un sexteto: el halógeno es portador de una carga negativa completa, mientras que el carbocatión tiene una carga positiva neta centrada en un carbono.

En el estado de transición, el enlace C—X debe estar parcialmente roto, y el halógeno ya ha quitado parcialmente el par de electrones al carbono. Aquél ha ganado parcialmente la carga negativa que ha de llevar en el ion halogenuro. Es más, *el carbono ha ganado parcialmente la carga positiva que ha de llevar en el carbocatión.*

$$\underset{\text{Reactivo}}{R{:}X} \longrightarrow \underset{\substack{\text{Estado de transición} \\ R\ \textit{tiene carga} \\ \textit{positiva parcial}}}{\left[\overset{\delta_+}{R}\text{----}\overset{\delta_-}{:X}\right]} \longrightarrow \underset{\substack{\text{Productos} \\ R\ \textit{tiene carga} \\ \textit{positiva completa}}}{R^+ + :X^-}$$

Los grupos liberadores de electrones tienden a dispersar la carga positiva parcial (δ_+) que se está desarrollando sobre el carbono, estabilizando así el estado de transición. La estabilización de éste rebaja la E_{act} y permite una reacción más rápida (véase Fig. 5.10).

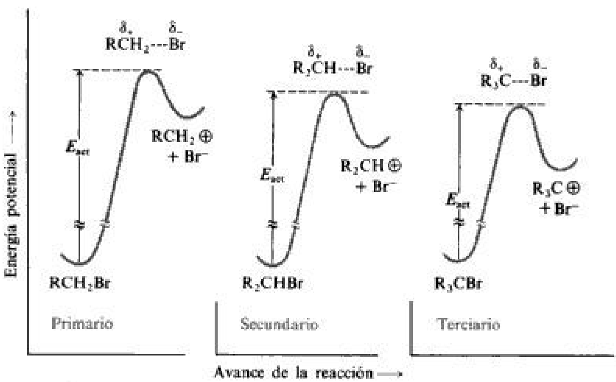


Fig. 5.10 Estructura molecular y reactividad. La estabilidad del estado de transición refleja la estabilidad del carbocatión: el más estable se forma con mayor velocidad. (Los gráficos están alineados entre sí para facilitar la comparación.)

De esta manera, y según el grado de ruptura del enlace C—X, el grupo alquilo posee el carácter del carbocatión que ha de originar. El mismo factor, la liberación de electrones, que estabiliza al carbocatión, también estabiliza al carbocatión *incipiente* en el estado de transición.

En 1979, Edward Arnett (Universidad de Duke) y Paul Schleyer (Universidad de Erlangen-Nürnberg) publicaron «una corroboración extraordinaria de la validez fundamental de la "teoría carbocatiónica de la química orgánica"». Para un conjunto de sustratos de estructuras ampliamente diferentes, compararon los valores de las E_{act} de reacciones S_N1 con los calores de ionización en soluciones de superácidos, y hallaron una dependencia *cuantitativa* directa entre la velocidad de formación de carbocationes y la estabilidad de éstos. Confirmaron que el carbocatión más estable se forma más velozmente.

A medida que nos enfrentamos a otras reacciones con formación de carbocationes, debemos examinar para cada una de ellas la estructura del estado de transición. En la mayoría de estas reacciones, sino en todas, descubriremos que el estado de transición se distingue de los reactivos principalmente por parecerse al producto. El *carácter carbocatiónico* del estado de transición será el factor que más afecta a la E_{act}; por consiguiente, cuanto más estable es el carbocatión, más estable será el estado de transición que conduce a aquel, y más rápido se formará el carbocatión.

Sin embargo, lo estudiado aquí será aplicado de un modo aún más general. Retornaremos una y otra vez a la relación entre efectos polares y dispersión de carga, y entre esta última y estabilidad. Hallaremos que estas relaciones no sólo nos ayudarán a comprender reacciones carbocatiónicas de muchos tipos, sino también todas aquellas en las que se desarrolla o desaparece una carga —bien positiva o negativa—. Estas incluirán reacciones aparentemente tan distintas de la sustitución S_N1 como la deshidratación de alcoholes, la adición a alquenos y la sustitución aromática —tanto electrofílica como nucleofílica— y las propiedades fundamentales de acidez y basicidad.

Por consiguiente, las diferencias en la reactividad por S_N1 dependen de las diferencias de estabilidad entre las diversas clases de carbocationes. En la siguiente sección veremos que estas diferencias de estabilidad llevan a un comportamiento sorprendente de los carbocationes.

5.23 Transposición de carbocationes

Anteriormente dijimos que el desarrollo de la teoría de los carbocationes se debe a un esquema de comportamiento. La característica más destacada de ese esquema es la ocurrencia de *transposiciones*.

Por ejemplo, en la sustitución nucleofílica se observa a veces que el grupo entrante, Z, se une a un carbono distinto al que originalmente estaba ligado el grupo saliente, X. Por ejemplo:

$$\underset{\text{Sustrato } n\text{-propílico}}{CH_3CH_2CH_2{-}X} \xrightarrow{:Z} \underset{\text{Producto isopropílico}}{CH_3\underset{\displaystyle Z}{\underset{|}{C}}HCH_3}$$



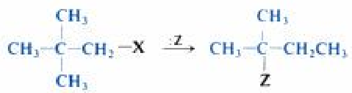
Sustrato isobutílico Producto *t*-butílico



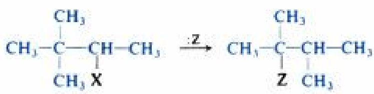
Sustrato 3-metil-2-butílico Producto 2-metil-2-butílico (Producto *t*-pentílico)

En cada uno de estos casos podemos observar que, para acomodar Z en la posición nueva, debe producirse una transposición de átomos de hidrógeno en el sustrato. La transformación de un grupo *n*-propilo a uno isopropílico, por ejemplo, requiere la eliminación de un H del C-2, y la unión de un H al C-1.

A veces, se produce incluso una transposición del esqueleto carbonado:



Sustrato neopentílico Producto *t*-pentílico

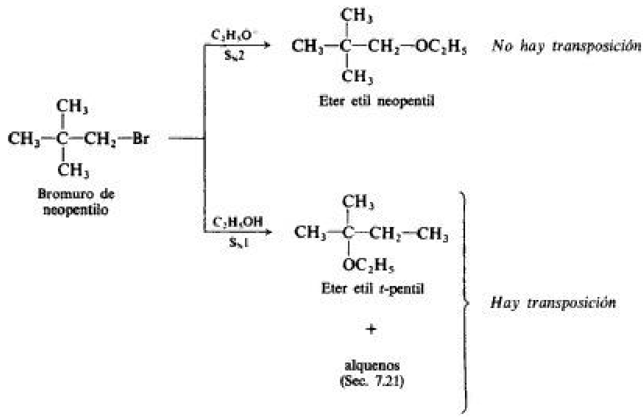


Sustrato 3,3-dimetil-2-butílico Producto 2,3-dimetil-2-butílico

En reacciones de tipos diferentes —eliminación, adición—, también se observan transposiciones similares a las presentadas. Esta similitud de comportamiento plantea una similitud en el mecanismo. Por muy distintos que sean los diversos mecanismos, todos tienen una característica común: en alguna etapa se forma el mismo intermediario, y es éste el que sufre la transposición. Este intermediario, propuesto claramente por primera vez en 1922 por Hans Meerwein (Sec. 5.17), es el *carbocatión*.

Pues bien, de los dos mecanismos propuestos para la sustitución nucleofílica, solamente el S_N1 se postula que involucra un carbocatión intermediario, por lo que sólo esperamos que las reacciones procedentes de S_N1 se acompañen por estas transposiciones características. En contraste, el paso único postulado para S_N2, sencillamente no proporciona oportunidades para tales transposiciones.

La suposición anterior se corrobora experimentalmente, como se ilustra en el siguiente ejemplo. Los sustratos de neopentilo son particularmente propensos a transponerse a productos *t*-pentílicos: en una solución de etóxido de sodio en etanol, el bromuro de neopentilo sufre una reacción (lenta) de segundo orden, generando éter etil neopentil, no transpuesto; en una solución que sólo contiene etanol, sufre una reacción (lenta) con cinética de primer orden, para dar éter etil *t*-pentil (y otros productos transpuestos).



La ocurrencia y ausencia de una transposición es una diferencia notable, y proporciona otra pieza de evidencia de que *hay* dos mecanismos para la sustitución nucleofílica. Además, la transposición es un apoyo poderoso para la forma particular del mecanismo S_N1 —la mediación de carbocationes—, porque liga este mecanismo a otros de aquellas clases de reacciones en las que también se observan transposiciones. La correlación entre transposición y cationes intermediarios es tan fuerte que, en ausencia de otra información acerca de un ejemplo particular de sustitución nucleofílica, se considera una transposición como evidencia de que la reacción es S_N1.

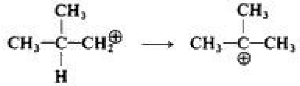
Sobre esta base, entonces, podemos explicar los productos observados de la manera siguiente. Un sustrato *n*-propílico, por ejemplo, da el catión *n*-propilo, el cual se transpone el catión isopropilo, que se combina con el nucleófilo para dar el producto de isopropilo.

$$CH_3CH_2CH_2{-}X \longrightarrow CH_3CH_2CH_2^{\oplus} + :X^-$$

$$\underset{\text{Un catión 1°}}{CH_3CH_2CH_2^{\oplus}} \longrightarrow \underset{\text{Un catión 2°}}{CH_3\underset{\oplus}{C}HCH_3} \qquad \textit{Transposición}$$

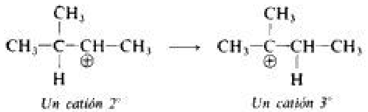
$$CH_3\underset{\oplus}{C}HCH_3 + :Z \longrightarrow CH_3\underset{Z}{C}HCH_3$$

De manera similar, el catión isobutilo se transpone al *t*-butilo,



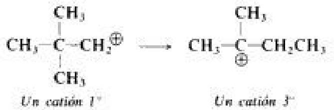
Un catión 1° *Un catión 3°* *Transposición*

el catión 3-metil-2-butilo se transpone al 2-metil-2-butilo,



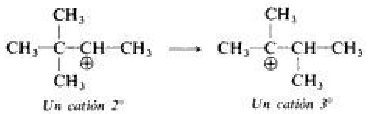
Transposición

el catión neopentilo se transpone al *t*-pentilo,



Transposición

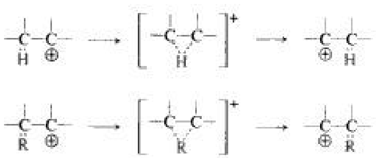
y el catión 3,3-dimetil-2-butilo se transpone al 2,3-dimetil-2-butilo.



Transposición

Podemos observar *en cada caso, que la transposición se realiza de manera tal que un catión menos estable se convierte en otro más estable*: uno primario en uno secundario, uno primario en uno terciario, o uno secundario en uno terciario.

¿Cómo sucede esta transposición? Frank Whitmore (Universidad del Estado de Pensilvania) describió la transposición así: un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo migra *con un par de electrones* desde un carbono adyacente al que es portador de la carga positiva. El carbono que pierde al grupo migratorio adquiere la carga positiva. Una migración de hidrógeno con un par de electrones se conoce como **desplazamiento de hidruro**; una migración similar de un grupo alquilo es un **desplazamiento de alquilo**. Estos son sólo dos ejemplos del tipo más común de transposición, **los desplazamientos 1,2**: *las transposiciones en las que el grupo que migra se desplaza de un átomo al vecino inmediatamente*.



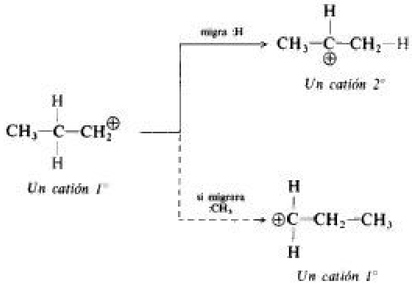
Un desplazamiento de *hidruro*

Desplazamientos 1,2

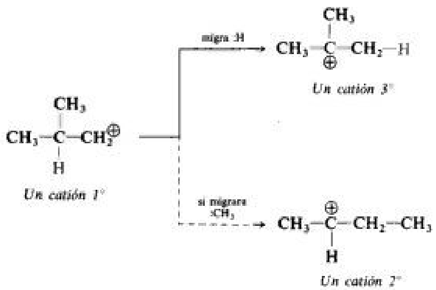
Un desplazamiento de *alquilo*

Podemos explicar las transposiciones en reacciones S_N1 como sigue. Se forma un carbocatión por pérdida del grupo saliente del sustrato. **Si un desplazamiento 1,2 de hidrógeno o alquilo puede generar un carbocatión más estable, entonces tiene lugar esa transposición**. El carbocatión nuevo se combina ahora con el nucleófilo, para dar el producto de la sustitución.

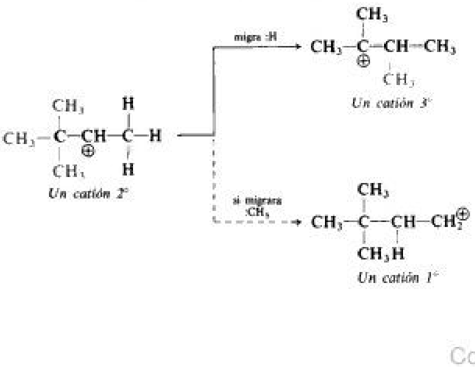
En el caso del catión *n*-propilo, por ejemplo, un desplazamiento de hidrógeno da el más estable catión isopropilo; la migración de un grupo metilo sólo formaría un catión *n*-propilo diferente.



En el catión isobutilo, el desplazamiento de hidruro da un catión terciario, por lo que se prefiere a una migración de metilo, que sólo generaría un catión secundario.



En el caso del catión 3,3-dimetil-2-butilo, por otra parte, un desplazamiento de metilo puede dar un catión terciario, y es la transposición que tiene lugar.



Podemos imaginar la transposición como una reacción ácido-base intramolecular, en la que el ácido más fuerte, como es usual, toma la base. La base es el grupo migratorio con sus electrones (hidruro o alquilo). Compiten por ella dos ácidos de Lewis: los carbonos electrónicamente deficientes en los carbocationes alternativos. En la transposición *n*-isopropilo, por ejemplo, es más deficiente en electrones el C-1 y, por consiguiente, es el ácido más fuerte, por lo que termina tomando la base.

Al igual que se comprobó la realidad de los carbocationes, también se comprobó la de su transposición. Preparados en condiciones superácidas del método de Olah, y estudiados mediante la espectroscopia, ha podido *observarse* la transposición de carbocationes; ha podido medirse la velocidad de algunas transposiciones y se han calculado sus E_{act}. Si se añade agua, ésta se combina con el catión transpuesto, apareciendo el —OH en una nueva posición en la molécula. Nuevamente observamos aquí los pasos propuestos para S_N1 como etapas individuales, pero esta vez con transposición: primero, la formación de un carbocatión; después, su transposición a un nuevo catión, y, finalmente, la combinación de este catión transpuesto con el nucleófilo.

En nuestra breve familiaridad con el carbocatión, hemos conocido dos de sus reacciones. Un carbocatión puede:

(a) combinarse con un nucleófilo;
(b) transponerse a un carbocatión más estable.

Esta lista crecerá rápidamente.

En una transposición, como en todas las demás reacciones de un carbocatión, el átomo de carbono deficiente en electrones gana un par de éstos, a expensas ahora de un átomo de carbono vecino, uno capaz de acomodar mejor la carga positiva.

En el capítulo 6 veremos otro aspecto de la reacción S_N1 y examinaremos el factor que hace posible todo: el disolvente. Por ahora, regresemos al punto inicial, la competencia entre S_N1 y S_N2.

5.24 S_N2 contra S_N1

Hasta el momento hemos descrito dos mecanismos para la sustitución nucleofílica: el **S_N2**, caracterizado por

(a) una cinética de segundo orden,
(b) inversión estereoquímica completa,

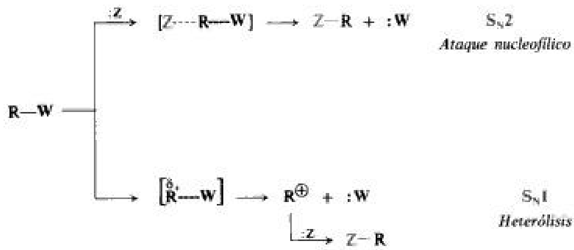
(c) ausencia de transposiciones, y
(d) la secuencia de reactividades $CH_3W > 1° > 2° > 3°$;

y el S_N1, caracterizado por

(a) una cinética de primer orden,
(b) racemización,
(c) transposiciones, y
(d) la secuencia de reactividades $3° > 2° > 1° > CH_3W$.

Excepto la mención breve de la sección 5.12, hemos tratado estos mecanismos como temas separados. Estudiemos ahora la relación entre ambos. Para un sustrato dado y un determinado conjunto de condiciones, ¿cuál será el mecanismo que seguirá una reacción?, ¿qué podemos hacer, en todo caso, para dirigirla hacia uno u otro mecanismo?

Para responder a estas preguntas, consideremos lo que sucede a una molécula del sustrato. Puede sufrir un ataque por atrás por el nucleófilo, o bien someterse a una heterólisis, con formación de un carbocatión. El proceso que sea más rápido será el que determine el mecanismo predominante. (*Recuérdese*: heterólisis es el primer paso del mecanismo S_N1 —y determinante de la velocidad—.) Una vez más, debemos prestar atención a la *velocidad relativa de las reacciones que compiten.*



Examinemos cada uno de los componentes del sistema de reacción y veamos el efecto que ejerce sobre esta competencia entre el ataque nucleofílico y la heterólisis.

Comencemos con el **sustrato**, que consta de dos partes: el grupo alquilo y el grupo saliente. La *naturaleza del grupo saliente* es, por cierto, vital para que ocurra sustitución. Cualquiera que sea el proceso que se está realizando, ataque nucleofílico o heterólisis, se está rompiendo la unión con el grupo saliente; cuanto más fácil resulte esta ruptura —esto es, cuanto mejor sea el grupo saliente—, más rápidamente procede la reacción. Un grupo saliente mejor acelera, por tanto, la reacción de ambos mecanismos, y, efectivamente, acelera ambos aproximadamente en igual magnitud. El resultado es que la naturaleza del grupo saliente tiene poco efecto sobre el predominio de uno u otro mecanismo.

En contraposición, *la naturaleza del grupo alquilo, R, del sustrato* ejerce un efecto profundo en el mecanismo que se seguirá. En R operan dos factores: el *impedimento estérico*, que determina en gran medida la facilidad del ataque por atrás; y la *capacidad para acomodar una carga positiva*, que determina preponderantemente la facilidad de la heterólisis. Procediendo en la serie de alquilos simples CH_3, 1°, 2°, 3°, el grupo R resulta por definición, más ramificado. Hay un aumento regular en el número de sustituyentes sobre el carbono: sustituyentes voluminosos, liberadores de electrones. Aumenta el impedimento estérico, con lo que el ataque por atrás se hace más difícil y, por consiguiente, más lento. Al mismo tiempo

aumenta la capacidad para acomodar una carga positiva: la heterólisis se hace más fácil y rápida.

$$RX = \underset{S_N1 \text{ aumenta} \longrightarrow}{\overset{\longleftarrow S_N2 \text{ aumenta}}{CH_3X \quad 1° \quad 2° \quad 3°}}$$

S_N2 contra S_N1

El resultado es el esquema que ya hemos visto: para sustratos metílicos y primarios, una predisposición hacia S_N2; para terciarios, una predisposición hacia S_N1. Para los sustratos secundarios, hay una tendencia hacia un comportamiento intermediario: una mezcla de ambos mecanismos o, como veremos en la sección siguiente, quizás un mecanismo con características tanto de S_N2 como de S_N1.

A pesar de esta predisposición de un sustrato en particular hacia uno u otro mecanismo, podemos controlar el curso de una reacción en un grado considerable mediante nuestra selección de condiciones experimentales. Para apreciar cómo puede lograrse esto, examinaremos los demás componentes del sistema reaccionante.

Analicemos ahora el **nucleófilo**. La diferencia clave entre los mecanismos S_N2 y S_N1 reside realmente en *cuándo* participa el nucleófilo: *en* el paso que determina la velocidad del S_N2, pero *después* del paso determinante de la velocidad de S_N1. Esta diferencia en la secuencia conduce directamente a dos factores que contribuyen a precisar el mecanismo que ha de seguirse: la *concentración del nucleófilo* y *su naturaleza.*

La velocidad de S_N2 depende de la concentración del nucleófilo, [:Z]; sabemos que la reacción es de segundo orden (Sec. 5.13).

$$\text{velocidad} = k[RW][:Z] \qquad S_N2$$

La velocidad de S_N1 es independiente de [:Z]; la reacción es de primer orden (Sec. 5.16).

$$\text{velocidad} = k[RW] \qquad S_N1$$

Un aumento en [:Z] acelera la reacción de segundo orden, pero no tiene ningún efecto sobre la de primer orden: la fracción de la reacción por S_N2 aumenta. Una disminución de [:Z] retarda la reacción de segundo orden, pero no ejerce efecto sobre la de primer orden: disminuye la fracción de la reacción por S_N2. El resultado neto es que, a igualdad de otras condiciones, *una concentración elevada del nucleófilo favorece la reacción S_N2, y una concentración baja favorece la reacción S_N1.*

La velocidad de S_N2 depende, igualmente, de la naturaleza del nucleófilo: uno más fuerte ataca más velozmente al sustrato. La velocidad de S_N1 es independiente de la naturaleza del

nucleófilo: más fuerte o más débil, el nucleófilo espera hasta que se haya formado el carbocatión. El resultado neto es que, a igualdad de otras cosas, *un nucleófilo fuerte favorece la reacción S_N2, y un nucleófilo débil favorece la reacción S_N1.*

Ya tuvimos ocasión de apreciar este efecto en la sección 5.23. El bromuro de neopentilo reacciona con el nucleófilo fuerte, etóxido, para generar neopentil etil éter no transpuesto, lo que claramente es una reacción S_N2. Reacciona con el nucleófilo débil, etanol, para dar *t*-pentil etil éter transpuesto: es, sin lugar a dudas, una reacción S_N1.

No hemos considerado el tercer componente del sistema, el que ofrece el mayor campo de acción para el control de una reacción: el **disolvente**. En el capítulo 6 examinaremos detalladamente su papel.

Al comenzar este capítulo dijimos que una reacción química es el resultado de una competencia: lo que realmente sucede cuando se mezcla un conjunto de reactivos en ciertas condiciones particulares es aquello que ocurre *más rápido*. Hasta ahora nos ha interesado la competencia que hay entre dos caminos diferentes para la sustitución nucleofílica. En el capítulo 7 encontraremos una competencia adicional: entre la sustitución nucleofílica y un tipo de reacción totalmente diferente: la *eliminación*. En todo esto, lo que nos interesa son los factores que favorecen un mecanismo o un tipo de reacción sobre otra y, cuando es posible, lo que podemos hacer para controlar el resultado.

5.25 Reacción de alcoholes con halogenuros de hidrógeno. Catálisis ácida

Un método para obtener halogenuros de alquilo se da empleando la reacción de alcoholes con halogenuros de hidrógeno (Sec. 5.7). Estudiemos con más detenimiento esta reacción, no sólo como método de síntesis importante, sino como ejemplo de una sustitución nucleofílica.

$$\underset{\text{Alcohol}}{R{-}OH} + HX \longrightarrow \underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{R{-}X} + H_2O$$

Al hacer esto, veremos algo que resulta completamente nuevo: la manera de transformar *instantáneamente*, un grupo saliente pobre en otro muy bueno, y sin más esfuerzo que el de verter una solución de una botella en un matraz. Veremos el tipo más importante —y más simple— de efecto catalítico que conoce el químico orgánico: uno que tiene un papel clave en la química de compuestos de todo tipo, tanto en el tubo de ensayos, como en el organismo vivo.

Los alcoholes reaccionan con facilidad con los halogenuros de hidrógeno para dar halogenuros de alquilo y agua. La reacción se produce haciendo pasar halogenuro seco por el alcohol o calentando el alcohol con el ácido acuoso concentrado. En presencia del alcohol, a veces se genera bromuro de hidrógeno mediante la reacción entre ácido sulfúrico y bromuro de sodio.

El menos reactivo de los halogenuros de hidrógeno, el HCl, requiere, por lo general, la presencia de cloruro de cinc para reaccionar con alcoholes primarios y secundarios; por otra parte, el alcohol *t*-butílico, muy reactivo, se convierte en el cloruro por simple agitación con ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente. Ejemplos:

$$\underset{\text{Alcohol } n\text{-butílico}}{CH_3CH_2CH_2CH_2OH} \xrightarrow[\text{NaBr, } H_2SO_4\text{, calor}]{\text{HBr seco o}} \underset{\text{Bromuro de } n\text{-butilo}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Br}$$

$$CH_3CH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{calor}]{HCl + ZnCl_2} CH_3CH_2CH_2Cl$$

Alcohol *n*-propílico — Cloruro de *n*-propilo

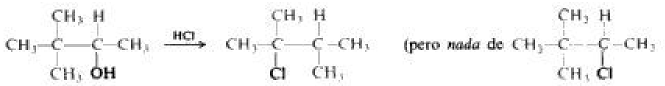


Alcohol *t*-butílico — Cloruro de *t*-butilo

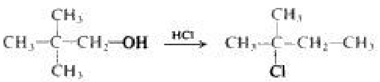
Enumeremos algunos hechos conocidos acerca de la reacción entre alcoholes y halogenuros de hidrógeno.

(a) **La reacción es catalizada por ácidos.** A pesar de que los propios halogenuros de hidrógeno acuosos son ácidos fuertes, la presencia de ácido adicional acelera la formación de halogenuros.

(b) **Hay transposición del grupo alquilo, salvo en la mayoría de los alcoholes primarios.** El grupo alquilo del halogenuro no tiene siempre la misma estructura que en el alcohol original. Por ejemplo:



3,3-Dimetil-2-butanol — 2-Cloro-2,3-dimetilbutano



Alcohol neopentílico — Cloruro de *t*-pentilo

Podemos apreciar que el halógeno no siempre se une al carbono que originalmente tenía el hidroxilo (primer ejemplo); aún puede ser diferente el esqueleto carbonato del producto al del material de partida (segundo ejemplo).

Por otra parte, y tal como se ilustró para los alcoholes *n*-propílico y *n*-butílico, la mayoría de los alcoholes primarios dan altos rendimientos en halogenuros primarios *sin* transposición.

(c) **El orden de reactividad de los alcoholes con HX es $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ < CH_3$.** La reactividad decrece a lo largo de la mayor parte de la serie (este orden es la base del *ensayo de Lucas*, Sec. 18.9), pasa por un *mínimo* en 1° y aumenta de nuevo en CH_3.

¿Qué nos sugieren los hechos recién enumerados en cuanto al mecanismo de la reacción entre alcoholes y halogenuros de hidrógeno?

La *catálisis por ácido* sugiere que está involucrado el alcohol protonado ROH_2^+. Las *transposiciones* establecen que los carbocationes son intermediarios —aunque *no* con alcoholes primarios—. La idea de los carbocationes se apoya en el *orden de reactividad* de los alcoholes, que corre paralelo a la estabilidad de los carbocationes, *excepto* para el metilo.

Basándonos en estas evidencias, formulamos el mecanismo siguiente:

(1) $R{-}OH + HX \rightleftharpoons R{-}OH_2^+ + :X^-$

(2) $R{-}OH_2^+ \rightleftharpoons R^+ + H_2O:$

(3) $R^+ + :X^- \longrightarrow R{-}X$

S_N1: *todos, excepto metanol y la mayoría de los alcoholes 1°*

El alcohol acepta el ion hidrógeno para formar la especie protonada (paso 1), que se disocia en agua y un carbocatión (paso 2); el carbocatión se combina entonces con un ion halogenuro (no necesariamente con el del paso 1) para formar el halogenuro de alquilo (paso 3).

Observando el mecanismo expuesto, reconocemos la naturaleza de la reacción: *sustitución nucleofílica*, con el alcohol protonado como sustrato y el ion halogenuro como nucleófilo. Una vez reconocido el tipo de reacción, las evidencias de la información encajan.

El conjunto de ecuaciones expuesto arriba es, por supuesto, el mecanismo para la sustitución S_N1. Los alcoholes primarios no se transponen, simplemente porque no reaccionan por este mecanismo, sino por el S_N2:

$$:X^- + R{-}OH_2^+ \longrightarrow \left[\overset{\delta-}{X}\cdots R\cdots\overset{\delta+}{O}H_2\right] \longrightarrow X{-}R + H_2O:$$

S_N2: *para la mayoría de los alcoholes 1° y metanol*

Tenemos aquí otro ejemplo de la característica de la sustitución nucleofílica: un cambio en la molecularidad de la reacción, en este caso particular entre 2° y 1°. Se confirma este cambio porque la reactividad pasa por un mínimo en 1° y aumenta nuevamente en el metilo.

Comenzando con el extremo metilo de la serie, revisemos lo que probablemente suceda aquí. El sustrato metílico es el menos capaz de heterólisis y el más abierto para el ataque nucleofílico: reacciona por un mecanismo S_N2 total. También lo hacen los sustratos primarios, pero, debido a un mayor impedimento estérico, reaccionan más lentamente que el metilo. Los sustratos secundarios presentan un impedimento estérico aún mayor, pero tienen mayor capacidad para generar carbocationes. La heterólisis es más rápida para ellos que un ataque nucleofílico por un ion halogenuro, por lo que el mecanismo cambia aquí a S_N1. Con el cambio de mecanismo comienza a aumentar la velocidad. También los sustratos terciarios reaccionan por un mecanismo S_N1; reaccionan con mayor velocidad que los sustratos secundarios, debido a la mayor dispersión de carga en los carbocationes incipientes.

Hasta ahora hemos tratado esta reacción en función de la clasificación, muy útil, de los sustratos en primarios, secundarios o terciarios. No obstante, debemos tener presente que esta clasificación —*como tal*— no es lo importante, sino los factores que realmente operan; en esta reacción, el *impedimento estérico* al ataque nucleofílico y la *dispersión de carga* en el carbocatión incipiente. Estos factores dan origen —*entre otras cosas*— a la relación entre 1°, 2°, 3°, y a la competencia S_N2-S_N1. Pero hacen más que esto, pueden hacer que un sustrato de una clase actúe como uno de otra; sin embargo, tal comportamiento es comprensible con sólo examinar las estructuras implicadas. Veamos dos de tales ejemplos.

Como se indicó anteriormente, el alcohol neopentílico reacciona con transposición casi completa, lo que demuestra, a pesar de ser primario, que sigue un mecanismo carbocatiónico. Esto es contrario a nuestra generalización, pero fácilmente explicable. Aunque el neopentilo es un grupo primario, es muy voluminoso, de modo que los sustratos neopentílicos sufren reacciones S_N2 con mucha lentitud (Sec. 5.15). La formación del catión neopentilo es también muy lenta; sin embargo, es mucho más rápida que la reacción bimolecular alternativa.

Nuestro segundo ejemplo involucra al 1-cloro-2-propanol. Aunque técnicamente es un alcohol secundario, reacciona con los halogenuros de hidrógeno de forma «anormalmente» lenta, con una velocidad similar a la de un alcohol primario. Esta vez no estamos tratando con un efecto estérico, sino con uno polar. La velocidad de una reacción S_N1 depende de la

$$\underset{\text{1-Cloro-2-propanol}}{ClCH_2-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}H}-CH_3} + HX \longrightarrow \underset{\text{1-Cloro-2-halopropano}}{ClCH_2-\underset{\displaystyle X}{\underset{|}{C}H}-CH_3} + H_2O$$

estabilidad del carbocatión que está formando (Sec. 5.22). Comparemos el catión 1-cloro-2-propilo con uno secundario simple, por ejemplo, el catión isopropilo. El cloro electronegativo ejerce un efecto inductivo de atracción electrónica. Como sabemos ya (Sección 5.21), esto intensifica la carga positiva sobre el carbono deficiente en electrones, por lo que

$$CH_3-\underset{\oplus}{C}H-CH_3 \qquad Cl\leftarrow CH_2-\underset{\oplus}{C}H-CH_3$$

Catión isopropilo — Catión 1-cloro-2-propilo

El cloro atrae electrones: intensifica la carga, desestabiliza al catión

el carbocatión es menos estable. Esta misma atracción de electrones desestabiliza al catión incipiente en el estado de transición, eleva la E_{act} y retarda la reacción.

Estudiemos ahora lo que para nosotros es el aspecto más importante de la reacción entre un alcohol y los halogenuros de hidrógeno: la *catálisis ácida*. ¿Qué hace el ácido? En un primer paso, convierte al alcohol en la especie protonada, que de hecho es el sustrato sometido a sustitución. En ausencia de ácido, la sustitución debería implicar —por cualquiera de los dos mecanismos— la pérdida de un ion hidróxido, que es fuertemente básico y un saliente muy pobre. La sustitución con el alcohol protonado como sustrato implica, por otra parte, la pérdida de agua que es sólo débilmente básica y un grupo saliente muy bueno. La

$$R-OH_2\oplus \longrightarrow R\oplus + H_2O \qquad \text{Fácil}$$

Base débil: *grupo saliente bueno*

$$R-OH \longrightarrow R\oplus + OH^- \qquad \text{Difícil}$$

Base fuerte: *grupo saliente pobre*

protonación del alcohol es un simple equilibrio ácido-base, y tiene lugar instantáneamente al mezclar los reactivos; sin embargo, transforma un grupo saliente muy malo en uno excelente, permitiendo así que la reacción suceda. Las pruebas indican que casi nunca ocurre la separación de un ion hidróxido de un alcohol; las reacciones que involucran la ruptura del enlace C—O de un alcohol en casi todos los casos parecen requerir un catalizador ácido, cuyo propósito, como aquí, es la formación de la especie protonada.

Así, los alcoholes sufren sustitución nucleofílica, igual que los halogenuros de alquilo, tanto por el mecanismo S_N2 como por el S_N1, pero los primeros tienden más al unimolecular. De una forma general, se puede apreciar por qué sucede esto. Para sufrir sustitución, un alcohol debe estar protonado, lo que necesita un medio ácido. Hemos visto que una reacción

S_N2 se ve favorecida por el uso de un nucleófilo potente, algo que es muy factible en reacciones con halogenuros de alquilo, pero no podemos tener un nucleófilo fuerte —una *base* fuerte— en el medio ácido necesario para la protonación de un alcohol: cualquier base mucho más fuerte que el propio alcohol sería protonada a expensas de éste. Por tanto, confinado a reaccionar con reactivos débilmente básicos y débilmente nucleofílicos, los alcoholes reaccionan principalmente por medio del mecanismo carbocatiónico.

En el párrafo inicial de esta sección se afirmó que la protonación era el efecto catalítico más importante —y el más simple— de la química orgánica. En presencia de ácidos, muchos tipos de átomos que se encuentran en compuestos orgánicos se protonan significativamente: oxígeno, nitrógeno, azufre e incluso carbono. Como veremos en casi todos los capítulos de este texto, esta protonación tiene efectos poderosos sobre reacciones de muchos tipos que incluyen prácticamente toda clase de compuestos.

5.26 Análisis de halogenuros de alquilo

Los halogenuros de alquilo simples responden a los ensayos comunes de caracterización de la misma manera que los alcanos: son insolubles en ácido sulfúrico concentrado y frío; inertes al bromo en tetracloruro de carbono, al permanganato acuoso y al anhíbrido crómico. Sin embargo, se distinguen con facilidad de los alcanos por medio del análisis cualitativo (Sec. 2.26), que indica la presencia de halógeno.

En muchos casos, es posible detectar la presencia del halógeno sin la oxidación de Schöniger ni la fusión con sodio. La muestra desconocida se calienta durante algunos minutos con nitrato de plata alcohólico (el alcohol disuelve tanto el reactivo iónico, como el compuesto orgánico): la formación de un precipitado, insoluble en ácido nítrico diluido, indica la presencia de halógeno.

Como en casi todas las reacciones de halogenuros orgánicos, la reactividad frente al nitrato de plata alcohólico sigue la secuencia RI > RBr > RCl. Para determinado átomo de halógeno, la reactividad decrece en el orden 3° > 2° > 1°, la secuencia típica de la formación de carbocationes. Más adelante, veremos que los halogenuros alílicos (Sec. 10.13) y bencílicos (Sec. 15.18) son muy reactivos. Otras pruebas (estereoquímica, transposiciones) señalan que esta reacción es del tipo S_N1. Se cree que el ion plata acelera la reacción, *arrancando* el halogenuro del grupo alquilo.

$$R:X + Ag^+ \longrightarrow R^+ + Ag^+X^-$$

(Los halogenuros de vinilo y arilo no reaccionan; Secs. 10.18 y 29.5.)

Como se mencionó antes (Sec. 5.3), los halogenuros sustituidos también experimentan las reacciones características de sus otros grupos funcionales.

(El análisis espectroscópico de los halogenuros de alquilo se tratará en el Cap. 16.)

PROBLEMAS

1. Dése la fórmula estructural de:

(a) 1-bromo-2,2-dimetilpropano
(b) alcohol neopentílico
(c) 2-bromo-1-propanol
(d) 2-cloro-2,3-dimetilpentano
(e) 3-metil-2-pentanol
(f) etóxido de potasio
(g) 2,2,2-trifluoroetanol
(h) tosilato de isobutilo (utilícese Ts para el tosilo)

2. Dibújese la fórmula y dése el nombre IUPAC de:

(a) $(CH_3)_2CHCH_2I$
(b) $(CH_3)_2CHCHClCH_3$
(c) $CH_3CHBrC(CH_3)_2CH_2CH_3$
(d) $(CH_3)_3COH$
(e) $CH_3CH_2CHClCHOHCH_3$
(f) $(CH_3)_2CClCBr(CH_3)_2$

3. Escríbanse ecuaciones para la preparación de yoduro de *n*-propilo partiendo de:

(a) alcohol *n*-propílico (b) bromuro de *n*-propilo (c) tosilato de *n*-propilo

4. Dénse las estructuras y los nombres de los productos orgánicos principales que resultan de la reacción (si la hay) del bromuro de *n*-butilo con:

(a) NaOH(ac)
(b) H_2SO_4 concentrado, frío
(c) Zn, H^+
(d) Li, luego CuI, bromuro de etilo
(e) Mg, éter
(f) producto (e) + D_2O
(g) $KMnO_4$ diluido, neutro
(h) NaI en acetona
(i) Br_2/CCl_4

5. Consultando la lista de la sección 5.8, cuando sea necesario, dénse las estructuras de los principales compuestos orgánicos esperados de la reacción del bromuro de *n*-butilo con:

(a) NH_3
(b) $C_6H_5NH_2$
(c) NaCN
(d) $NaOC_2H_5$
(e) CH_3COOAg
(f) $NaSCH_3$

6. Dénse los reactivos, inorgánicos y orgánicos, necesarios para convertir bromuro de *n*-butilo en:

(a) yoduro de *n*-butilo
(b) cloruro de *n*-butilo
(c) *n*-butil metil éter ($CH_3CH_2CH_2CH_2OCH_3$)
(d) alcohol *n*-butílico
(e) pentanonitrilo ($CH_3CH_2CH_2CH_2CN$)
(f) *n*-butilamina ($CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$)
(g) bromuro de *n*-butilmagnesio
(h) cuprodi-*n*-butil-litio

7. Ordénense los compuestos de cada conjunto de acuerdo con su reactividad en desplazamientos S_N2:

(a) 2-bromo-2-metilbutano, 1-bromopentano, 2-bromopentano
(b) 1-bromo-3-metilbutano, 2-bromo-2-metilbutano, 3-bromo-2-metilbutano
(c) 1-bromobutano, 1-bromo-2,2-dimetilpropano, 1-bromo-2-metilbutano, 1-bromo-3-metilbutano

8. Ordénense los compuestos de cada conjunto de acuerdo con su reactividad en desplazamientos S_N1:

(a) los compuestos del problema 7(a)
(b) los compuestos del problema 7(b)

9. Considérese, como ejemplo, la reacción entre un halogenuro de alquilo y NaOH en una mezcla de agua y etanol. Utilizando una tabla, con una columna para S_N2 y otra para S_N1, compárense ambos mecanismos con respecto a:

(a) estereoquímica
(b) orden cinético
(c) ocurrencia de transposiciones
(d) velocidad relativa de CH_3X, C_2H_5X, iso-C_3H_7X, *t*-C_4H_9X
(e) velocidad relativa de RCl, RBr y RI
(f) efecto de un alza de temperatura sobre la velocidad
(g) efecto de doblar [RX] sobre la velocidad.
(h) efecto de doblar $[OH^-]$ sobre la velocidad

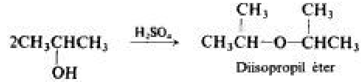
10. Ordénense los alcoholes de cada conjunto de acuerdo con su reactividad con HBr gaseoso:
(a) 2-butanol, 2-metil-1-propanol, 2-metil-2-propanol
(b) 3-pentanol, 2-fluoro-3-pentanol, 2,2-difluoro-3-pentanol, 1-fluoro-3-pentanol

11. Explíquese por qué tanto el 2-pentanol como el 3-pentanol reaccionan con HCl, dando ambos 2- y 3-cloropentano.

12. Partiendo del alcohol (*R*)-*sec*-butílico y utilizando cualesquiera reactivos ópticamente inactivos, indíquense todos los pasos de la síntesis de:
(a) (*R*)-*sec*-butil etil éter ($CH_3CH_2CH(CH_3)OC_2H_5$)
(b) (*S*)-*sec*-butil etil éter

13. En contacto con base acuosa, el alcohol *sec*-butílico ópticamente activo retiene indefinidamente su actividad, pero se convierte rápidamente en alcohol *sec*-butílico inactivo (racémico) por medio del ácido sulfúrico diluido. ¿Cómo se explican estos hechos? Sugiérase un mecanismo (o mecanismos) detallado para la racemización con ácido diluido.

14. Cuando se calienta alcohol isopropílico en presencia de H_2SO_4, puede obtenerse diisopropil éter (i-Pr_2O).



Diisopropil éter

Alcohol isopropílico

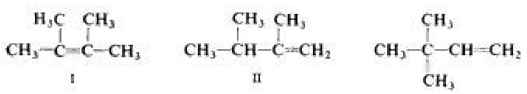
(a) ¿A qué tipo pertenece esta reacción?
(b) Indíquense todos los pasos de un mecanismo, o mecanismos, probable.

15. La manera más importante para obtener *alquenos* (Cap. 7) es mediante una *eliminación 1,2 promovida por base*:



Un alqueno

(a) Cuando se calienta 3-bromo-2,2-dimetilbutano con una solución diluida de C_2H_5ONa en C_2H_5OH, o solamente con C_2H_5OH, la reacción sigue una cinética de primer orden; junto con la sustitución, también se observa eliminación, con formación de los alquenos I y II. ¿Qué establece esta formación de alquenos en particular? Propóngase un mecanismo probable por medio del cual se forma la reacción.



I II III

(b) Cuando el mismo halogenuro reacciona con una solución concentrada de C_2H_5ONa en C_2H_5OH, sigue una cinética de segundo orden. Nuevamente, la eliminación acompaña la sustitución, generando no los alquenos I y II, sino el III. Propóngase un mecanismo (o mecanismos) probable para la eliminación en estas condiciones.

(c) ¿Cómo se explica el desplazamiento mecánico entre (a) y (b)?

(d) ¿Qué producto, o productos, de sustitución se forma en cada caso?

16. Un líquido de punto de ebullición entre 39 °C y 41 °C es insoluble en agua, ácidos y bases diluidos, o H_2SO_4 concentrado. No reacciona con Br_2/CCl_4 ni $KMnO_4$ diluido. Se somete a fusión con

sodio y la solución resultante se filtra, se acidifica con ácido nítrico y se hierve. La adición de $AgNO_3$ da un precipitado.

(a) Según la tabla 5.1, ¿qué compuesto, o compuestos, puede ser éste? (b) Se añaden varios mililitros de CCl_4 a una parte de la solución acidificada de la fusión, y se agita la mezcla con agua de cloro, y aparece un color violáceo en la capa de CCl_4. ¿Qué compuesto o compuestos, de (a) aún son posibles? (c) ¿Cómo puede responderse a cada una de las demás posibilidades en (b)?

17. Desarróllense todos los pasos en la conversión del alcohol *n*-propílico en cada uno de los siguientes compuestos. (Véanse las instrucciones generales acerca de la síntesis en el recuadro del final del capítulo.)

(a) bromuro de *n*-propilo
(b) yoduro de *n*-propilo
(c) *n*-propóxido de sodio
(d) butanonitrilo ($CH_3CH_2CH_2CN$)
(e) *n*-propilamina ($CH_3CH_2CH_2NH_2$)
(f) di-*n*-propilamina ($(CH_3CH_2CH_2)_2NH$)
(g) di-*n*-propil éter ($(CH_3CH_2CH_2)_2O$)
(h) propano
(i) propano-1-*d* ($CH_3CH_2CH_2D$)
(j) *n*-hexano

18. Si partimos *de alcoholes con cuatro carbonos o menos* y hacemos uso de todos los disolventes o reactivos necesarios, diséñese una posible síntesis para cada uno de los compuestos siguientes:

(a) 2-cloropropano
(b) tosilato de etilo
(c) *t*-butóxido de potasio
(d) propanonitrilo (CH_3CH_2CN)
(e) isobutano
(f) etil *n*-propil éter ($CH_3CH_2CH_2OC_2H_5$)
(g) butano-2-*d* ($CH_3CH_2CHDCH_3$)
(h) 3-metilhexano

Acerca de la síntesis

Cada síntesis debe ser aquella que da un producto razonablemente puro con un rendimiento razonablemente bueno.

No es necesario completar y ajustar cada ecuación. Escriba simplemente las estructuras de los compuestos orgánicos, y sobre flecha, los reactivos necesarios, además de toda condición crítica. Por ejemplo:

$$CH_3CH_2OH \xrightarrow{HBr} CH_3CH_2Br \xrightarrow{CN^-} CH_3CH_2CN$$

En esta etapa puede pedirse que obtenga un producto que se compre sin dificultad o se pueda obtener mejor empleando otro método: la síntesis del propano del problema 17, por ejemplo. Pero si puede desarrollar su propio camino para preparar propano de alcohol *n*-propílico, entonces también sabrá cómo hacer un alcano complicado partiendo de un alcohol complejo, si surge la necesidad, y cómo reemplazar, de hecho, un grupo —OH por —H en casi cualquier compuesto que encuentre. Además, habrá ganado práctica en integrar lo aprendido en relación con varios tipos diferentes de compuestos.

Recuérdese: los halogenuros de alquilo *casi nunca* se preparan por la halogenación directa de los alcanos. *Desde el punto de vista de la síntesis de laboratorio, un alcano representa un punto muerto.*

6

Función del disolvente

Enlace secundario

6.1 Función del disolvente

Como dijimos al comenzar el capítulo 5, la mayor parte de la química orgánica es heterolítica, y este tipo de reacciones se realiza en solución. Si queremos comprender las reacciones orgánicas, entonces debemos aprender algo sobre la función de un componente del sistema de reacción que raramente aparece en las ecuaciones, pero que casi siempre está presente: el **disolvente**.

El papel del disolvente no es pequeño. El estudio de reacciones heterolíticas en ausencia de un disolvente —en fase gaseosa— nos ha dado un patrón que nos muestra lo considerables que pueden ser los efectos del disolvente. La presencia de un disolvente puede acelerar —o incluso retardar— una reacción en un factor de 10^{20}; un cambio de un disolvente a otro puede modificar la velocidad de la reacción en casi un millón de veces. Los efectos del disolvente pueden ser más poderosos que los otros factores; mucho más que los efectos polares o estéricos, e incluso algo más poderosos que los efectos de sinforia, que estudiaremos en el capítulo 20. El disolvente —la selección de un disolvente en particular— puede ser el factor más importante para determinar la rapidez de una reacción e incluso si se realiza o no; puede determinar cuál de los distintos caminos alternativos seguirá realmente una reacción.

Evidentemente, un disolvente no es simplemente un lugar —una especie de gimnasio— donde las moléculas del soluto pueden brincar y chocar ocasionalmente. El disolvente está íntimamente *implicado* en toda reacción que se realiza en él, por lo que para nosotros es importante comprender cuánto está implicado y de qué modo.

Hemos aprendido lo suficiente para darnos cuenta de que las moléculas y iones del soluto no existen en solución como partículas desnudas; están *solvatadas* (Sec. 1.21). Hay muchas moléculas de disolvente unidas por enlaces a cada partícula disuelta y es la formación de dichos enlaces la que proporciona la energía necesaria para que se rompan los enlaces que mantienen unidas las partículas del soluto.

La ciencia de la química orgánica se basa en una simple premisa: que la estructura molecular determina el comportamiento químico. En solución, todos los participantes de una reacción química están solvatados, tanto los reactivos como los productos —e incluso el *estado de transición*—. Nuestro estudio de la reactividad química se basa en las diferencias energéticas entre los reactivos y los estados de transición; es decir, estimamos las estabilidades relativas de dichas especies. Para lograr esto, examinamos —mental y, con el uso de modelos, físicamente— las estructuras implicadas; en este examen se *deben* incluir las aglomeraciones de disolvente que ayudan a formar dichas estructuras y a determinar sus estabilidades.

En este capítulo, utilizando como ejemplos las ya estudiadas reacciones de sustitución nucleofílica alifática, veremos cómo se afecta la reactividad con el disolvente —y con ella, el curso de la reacción—. El disolvente añade una nueva dimensión a nuestro estudio de la química orgánica: si bien es cierto que complica las cosas, también es cierto que resulta enriquecedor. Nos ofrece el modo más práctico para *controlar* lo que sucede en una reacción química. El efecto que ejerce un disolvente es un tipo de efecto del medio ambiental, y en ese sentido es el comienzo de una pista que conduce hasta la reacción orgánica fundamental, la acción de una enzima; *esta acción vital (literalmente)* sólo es posible porque el sustrato se *disuelve* en la enzima, quedando sujeto a ella por los mismos tipos de fuerzas que utiliza un disolvente.

Empecemos pues el estudio de la función del disolvente aprendiendo más sobre los tipos de enlaces que se forman y rompen cuando ocurre la disolución.

6.2 Enlace secundario

En nuestro análisis del capítulo 1 sobre los puntos de fusión y ebullición, y la solubilidad, se vieron brevemente los tipos de fuerzas que actúan entre moléculas, entre iones y entre moléculas y iones, que, como ya dijimos, son fuerzas electrostáticas —la atracción entre lo positivo y lo negativo—. Dichas fuerzas de atracción —*enlaces*— son las siguientes:

(a) **Enlaces ion-ion**: la atracción entre las cargas opuestas de un catión y un anión.

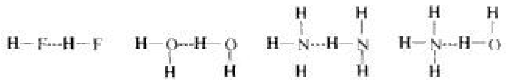


(b) **Enlaces dipolo-dipolo**: la atracción entre el extremo positivo de una molécula polar y el negativo de otra, también polar.



De los enlaces dipolo-dipolo el más fuerte es el **puente de hidrógeno** en el cual un átomo de hidrógeno actúa como puente entre dos átomos electronegativos (**F**, **O**, **N**), sujetando a

uno —*donador del hidrógeno-puente*— con un enlace covalente, y al otro —*aceptor del hidrógeno-puente*—, por atracción puramente electrostática. Por ejemplo:



La fuerza de un puente de hidrógeno determinado depende de la naturaleza del donador y del aceptor del hidrógeno-puente. *Cuanto más ácido es el donador, más fuerte es el puente de hidrógeno.* La fuerza de dicho puente depende de lo positivo que sea el hidrógeno (Sec. 1.19), y la acidez depende de la capacidad que tenga la base conjugada para acomodar el par de electrones que deja atrás el protón saliente. Ambas propiedades aumentan en el mismo factor: la extracción de electrones en el grupo que está unido al hidrógeno. *Cuanto más básico es el aceptor, más fuerte es el puente de hidrógeno.* La fuerza de un punete de hidrógeno depende de lo negativo que sea el átomo aceptor; es decir, de lo disponibles que están sus electrones, esa disponibilidad es lo que hace básica a una molécula.

(c) **Fuerzas de Van der Waals**: es la atracción entre los extremos con cargas opuestas de dipolos momentáneos e inducidos en moléculas vecinas. Estas fuerzas actúan entre todas las moléculas, incluidas las no polares.



(d) **Enlaces ion-dipolo**: es la atracción de un ion positivo por el extremo negativo de las moléculas de un disolvente polar, y de un ion negativo por el extremo positivo.

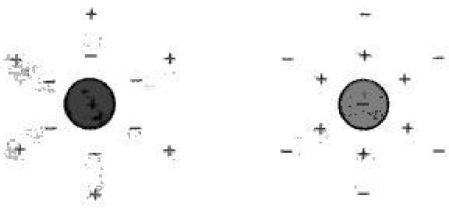


Fig. 6.1 Interacción ion-dipolo: catión y anión solvatados.

Excepto para los enlaces totalmente iónicos de un cristal iónico, estas fuerzas de atracción se suelen denominar **enlaces secundarios** y actúan *entre* diferentes moléculas y iones, en contraste con los enlaces covalentes que actúan *dentro* de una molécula o ion, manteniendo juntos sus átomos. Individualmente, los enlaces secundarios son relativamente débiles, pero al actuar al mismo tiempo —como un equipo— un conjunto de dichos enlaces es muy fuerte y su formación, como veremos, puede proporcionar la energía suficiente para romper un enlace covalente.

Si esto resulta sorprendente, hay que recordar que para lograr que el cloruro de sodio hierva, debemos calentarlo a 1413 °C; a temperatura ambiente, podemos disolverlo en pocos minutos agitándolo en un

recipiente con agua. Sin embargo, las fuerzas interiónicas que se vencen en ambos procesos son exactamente iguales.

En este capítulo estaremos interesados principalmente en los enlaces secundarios implicados en la acción del disolvente: disolución de solutos, la influencia sobre su reactividad, e incluso, de forma muy directa, su reacción con ellos; los enlaces secundarios están involucrados en muchos más efectos, además de los del disolvente. Estas mismas fuerzas, al actuar entre las moléculas alargadas y filiformas del algodón, lana, seda y nailon proporcionan la fuerza necesaria para la formación de las fibras (Sec. 36.8). Incluso las fuerzas de Van der Waals, que son las más débiles y actúan entre las cadenas no polares de los fosfolípidos, son el cemento de las paredes de las células vivas (Sec. 37.8).

Los enlaces secundarios existen tanto entre moléculas diferentes, como entre distintas partes de la misma molécula, y es así como tienen una función clave en la determinación de las *formas* de moléculas grandes, como proteínas y ácidos nucleicos, formas que, a su vez, determinan sus propiedades biológicas; por ejemplo, el tamaño de las «cavidades» en la molécula de hemoglobina es suficientemente grande como para contener los grupos hemo con sus átomos de hierro acarreadores de oxígeno (Sec. 40.15); la forma espiral de las moléculas de α-queratina y colágeno confiere resistencia a la lana y al pelo, y fortaleza a los tendones y a la piel (Sec. 40.1). Los enlaces secundarios son los responsables de que la espiral del ADN sea *doble*, lo que permite la autoduplicación de moléculas, que es la base de la herencia (Sec. 41.8).

Por tanto, nuestro estudio en este capítulo tendrá dos propósitos: entender mejor cuál es el papel del disolvente y, al mismo tiempo, comprender mejor la naturaleza de los enlaces secundarios.

6.3 Solubilidad: solutos no iónicos

Como se dijo anteriormente (Sec. 1.21), las características de la solubilidad de los solutos no iónicos dependen principalmente de su polaridad —y en particular de su capacidad para formar puentes de hidrógeno—. Nuestra regla empírica dice que *«una sustancia disuelve a otra semejante»*.

Consideremos los tipos de compuestos con los que nos hemos encontrado, comenzando por los hidrocarburos y los halogenuros de alquilo, que son no polares o débilmente polares y se disuelven en disolventes de polaridad semejante: en hidrocarburos como ligroína o benceno; en halogenuros de alquilo como cloroformo o tetracloruro de carbono; en dietil éter. Las fuerzas que unen entre sí a las moléculas del soluto —y a las del disolvente— se reemplazan rápidamente por otras similares que mantienen unidas las moléculas del soluto con las del disolvente. Los hidrocarburos y los halogenuros de alquilo no se disuelven en agua, cuyas moléculas son muy polares y se unen unas a otras fuertemente por puentes de hidrógeno.

Volvamos ahora a los alcoholes. Estructuralmente, un alcohol es una mezcla de un alcano y agua: tiene un grupo alquilo, semejante a un alcano, y un grupo hidroxilo, semejante al agua.

R—H	H—OH	R—OH
Un alcano	Agua	Un alcohol

El grupo hidroxilo es muy polar y, lo que es más importante, contiene un hidrógeno enlazado a un elemento altamente electronegativo: el oxígeno. Mediante el grupo hidroxilo

las moléculas de un alcohol son capaces de formar puentes de hidrógeno: puentes entre sí mismas que dan a los alcoholes sus puntos de ebullición anormalmente elevados (Secs. 1.20 y 17.5); puentes de hidrógeno con otras moléculas, que tienden a hacer los alcoholes más solubles en otros compuestos hidroxilos, como el agua. Los alcoholes pequeños, como el metanol (CH_3OH) son completamente solubles en agua (Sec. 1.21). Los puentes de hidrógeno que existen entre moléculas de agua y metanol pueden reemplazar fácilmente a los muy similares puentes de hidrógeno formados entre diferentes moléculas de metanol y diferentes moléculas de agua.



Debido a la condición muy especial del agua como disolvente —especialmente en sistemas biológicos— se utilizan las palabras *hidrófilo* (que ama al agua) e *hidrófobo* (que odia al agua) para designar la solubilidad e insolubilidad en agua. A menudo se emplea el término *lipófilo* (que ama las grasas), en lugar de hidrófobo; esto destaca no tanto la insolubilidad en agua, sino más bien la solubilidad en disolventes no polares. Así, el metanol es hidrófilo y los alcanos y halogenuros de alquilo son lipófilos (o hidrófobos).

Puesto que es más fácil trabajar con un término correspondiente a una cualidad positiva que con uno para una cualidad negativa, en este libro usaremos, generalmente, la palabra *lipófilo*, con la que queremos indicar simplemente el *hecho* de la solubilidad en disolventes no polares. Bien puede ser, como sostienen muchos, que esa solubilidad se deba más al rechazo por el agua que a la aceptación positiva por un disolvente no polar.

Consideremos ahora el efecto del grupo alquilo en la solubilidad de una serie de alcoholes en los que el grupo hidroxilo es hidrófilo, y el grupo alquilo, lipófilo. La tabla 6.1 da la solubilidad en agua de una serie de alcoholes. Para los miembros inferiores de la serie, el grupo —OH representa una parte grande de la molécula, de modo que estos compuestos son miscibles con agua. Sin embargo, podemos ver que a medida que aumenta el número de carbonos, la solubilidad disminuye regularmente: una cadena larga con un —OH en un extremo es principalmente un hidrocarburo, y su solubilidad lo indica (véase Fig. 6.2).

Ahora bien, si una molécula es grande suficiente —si un alcohol, por ejemplo, tiene una cadena de 16 a 20 carbonos o más— sus partes hidrófilas y lipófilas exhiben sus propiedades de solubilidad individuales. Las partes hidrófilas se disuelven en agua, y las lipófilas, en un disolvente no polar o, si no hay ninguno presente, se agrupan —de hecho, se disuelven

Tabla 6.1 SOLUBILIDAD DE ALCOHOLES EN AGUA

Alcohol	Solubilidad g/100g de H_2O
CH_3OH	∞
CH_3CH_2OH	∞
$CH_3CH_2CH_2OH$	∞
$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$	7.9
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH$	2.3
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$	0.6
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$	0.2
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$	0.05

(a) (b) (c)

(d)

Fig. 6.2 Estructura molecular y propiedades físicas: solubilidad. (*a*) Alcohol metílico, (*b*) alcohol etílico, (*c*) alcohol *n*-butílico y (*d*) alcohol *n*-octílico. Conforme aumenta el tamaño del grupo alquilo, aumenta el parecido de la molécula a un alcano y disminuye la solubilidad en agua.

mutuamente—. Este comportamiento de solubilidad dual confiere a los jabones y detergentes su poder limpiador (Secs. 37.3 y 37.5) y controla la alineación de moléculas en las membranas celulares (Sec. 37.8); una molécula de una proteína globular —digamos, una enzima— se enrolla para exponer sus partes hidrófilas al agua circundante y para esconder sus fragmentos lipófilos; al hacer esto, adquiere una forma muy particular, necesaria para sus propiedades biológicas características (Sec. 40.11).

6.4 Solubilidad: solutos iónicos. Disolventes próticos y apróticos. Pares iónicos

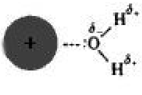
Volvamos ahora a la disolución de compuestos iónicos.

Las fuerzas que mantienen unido el retículo iónico son poderosas, y para vencerlas se necesita una gran cantidad de energía, que es suministrada por la formación de muchos enlaces ion-dipolo entre los iones y el disolvente. Alrededor de cada ion se amontonan muchas moléculas de disolvente, con su extremo positivo vuelto hacia un ion negativo, y su extremo negativo, hacia un ion positivo (Fig. 6.1, Sec. 6.2).

Para disolver sustancias iónicas, un disolvente debe ser *altamente polar*. Además, como hemos visto, debe tener una *constante dieléctrica elevada*, es decir, debe ser un buen aislante para que disminuya la atracción entre los iones con cargas opuestas una vez solvatados.

El agua debe su superioridad como disolvente de sustancias iónicas sólo *parcialmente* a su polaridad y a su elevada constante dieléctrica. Hay otros líquidos con momentos dipolares considerables y altas constantes dieléctricas, y sin embargo son disolventes muy pobres para compuestos iónicos. Lo que se necesita es *poder de solvatación*: la capacidad para formar enlaces fuertes con los iones disueltos. El poder de solvatación no depende simplemente de un elevado momento dipolar, sino que tiene que ver con la naturaleza de los enlaces ion-dipolo formados. Para ver lo que esto significa, debemos observar más detenidamente la estructura del disolvente. Comencemos con el agua.

Hemos establecido que los cationes son atraídos al polo negativo de un disolvente polar. En el agua, el polo negativo está en el oxígeno, que es altamente electronegativo y, lo que es más importante, tiene *pares de electrones no compartidos*.



Además, con sólo dos minúsculos hidrógenos unidos, el oxígeno está *bien expuesto*: varios átomos de oxígeno de otras tantas moléculas de agua pueden agruparse en torno al catión sin amontonarse.

Los aniones, dijimos que son atraídos al polo positivo de una molécula polar. En el agua, los polos positivos se encuentran claramente sobre los hidrógenos. Los enlaces ion-dipolo que sujetan los aniones al agua son *puentes de hidrógeno*.



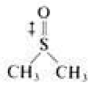
Estos enlaces de hidrógeno permiten una solvatación particularmente intensa de los aniones: no sólo hay una carga positiva grande concentrada sobre un átomo muy pequeño, hidrógeno, sino que este hidrógeno sobresale de la molécula, estando muy bien expuesto. El anión puede estar sujeto por varios puentes de hidrógeno a varias moléculas de agua sin amontonarse.

Así, el agua debe una parte importante de su notable poder de solvatación a su grupo —OH: éste solvata fuertemente a los cationes mediante los pares de electrones no compartidos del oxígeno, y a los aniones, por puentes de hidrógeno.

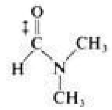
El metanol se parece al agua debido a su grupo —OH. No es de sorprender que también pueda disolver compuestos iónicos. (Sin embargo, es inferior al agua: es menos polar, y el grupo CH_3 es más grande y ocasiona mayor aglomeración que el segundo H del agua.)

Los disolventes como el agua y el metanol se denominan **disolventes próticos**: contienen hidrógeno unido a oxígeno o nitrógeno, de modo que son lo suficientemente ácidos como para formar puentes de hidrógeno. Otros disolventes próticos solvatan los iones del mismo modo que el agua: *los cationes, mediante pares no compartidos, los aniones, por medio de puentes de hidrógeno.*

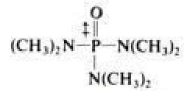
En los últimos años se ha observado el desarrollo y uso creciente de **disolventes apróticos**: disolventes polares, de constante dieléctrica moderadamente elevada y que no contienen hidrógenos ácidos. Por ejemplo:



Dimetilsulfóxido
DMSO



Dimetilformamida
DMF



Hexametilfósforotriamida
HMPT

Estos disuelven compuestos iónicos, pero al hacerlo su acción difiere de un modo muy importante de la de los disolventes próticos: *son incapaces de formar puentes de hidrógeno con los aniones.*

Estos disolventes apróticos son altamente polares, con momentos dipolares varias veces mayores que el del agua. Como se indica en las fórmulas, en cada uno de nuestros ejemplos el polo negativo se halla sobre un átomo de oxígeno que sobresale de la molécula (véase Figura 6.3). Los pares de electrones no compartidos de estos átomos muy expuestos, cargados negativamente, pueden solvatar los cationes muy fuertemente.

Por otra parte, el polo positivo se halla sumergido dentro de la molécula. Debido a esta carga difusa y protegida, la molécula sólo solvata los aniones muy débilmente. Por tanto, *los disolventes apróticos disuelven compuestos iónicos principalmente mediante la solvatación de cationes.*

Fig. 6.3 Un disolvente aprótico porlar: hexametilfósforotriamida (HMPT). El átomo de oxígeno (arriba en negro) representa al´polo negativo de la molécula y el fósforo (abajo), al positivo. El oxígeno sobresale de la molécula, quedando expuesto y accesible para unirse fuertemente a los cationes por medio de sus pares de electrones no compartidos. El fósforo se halla sumergido dentro de la molécula, la carga positiva queda resguardada por grupos voluminosos y los aniones la atraen débilmente.

Como vimos en la sustitución nucleofílica, gran parte de la química orgánica se ocupa de reacciones entre compuestos no iónicos (generalmente orgánicos) y iónicos (tanto inorgánicos, como orgánicos), por lo que es necesario elegir un disolvente en el que sean

solubles ambos reactivos. El agua disuelve muy bien sustancias ionicas, pero es un mal disolvente para la mayoría de las orgánicas. Los disolventes no polares —éter, cloroformo, benceno— disuelven bien compuestos orgánicos, pero son malos para sales inorgánicas. Los alcoholes, en particular los más simples como metanol y etanol, ofrecen una salida —la tradicional— a esta dificultad. Sus grupos alquilo, lipófilos, les ayudan a disolver reactivos orgánicos no iónicos; sus grupos hidroxilo les permiten disolver reactivos iónicos. De esta manera, el metanol y el etanol proporcionan, solos o mezclados con agua, un medio en el cual se suelen realizar sustituciones nucleofílicas alifáticas.

No obstante, el agua y los alcoholes son disolventes próticos: solvatan aniones fuertemente mediante puentes de hidrógeno, y resulta que generalmente los aniones son la parte importante de un reactivo iónico. Así, aún cuando los disolventes próticos disuelven el reactivo, poniéndolo en contacto con la molécula orgánica, estabilizan simultáneamente los aniones, disminuyendo de forma radical su reactividad; se debilita su basicidad y, junto con esto su poder nucleofílico, una propiedad relacionada (Sec. 5.9).

Es aquí donde actúan los disolventes apróticos: mediante sus partes lipófilas, disuelven sustancias orgánicas; también disuelven compuestos inorgánicos, pero logran esto, como acabamos de ver, principalmente por solvatación de sus cationes. Los aniones quedan más o menos libres y muy reactivos: son más básicos y más nucleofílicos.

En muchas reacciones se han logrado efectos espectaculares al utilizar disolventes apróticos; reacciones que proceden lentamente a temperaturas elevadas para dar rendimientos bajos en disolventes próticos, pueden a menudo ser muy rápidas —muchas veces a temperatura ambiente—, lográndose rendimientos elevados si se realizan en un disolvente aprótico. El cambio a un disolvente aprótico puede aumentar la velocidad de la reacción hasta un millón de veces.

Igual que los disolventes difieren en su capacidad para solvatar iones, también los iones se diferencian en su tendencia a *ser solvatados*. La carga concentrada sobre un ion pequeño y «duro» conduce a enlaces ion-dipolo más fuertes que la carga difusa de un ion más grande y «blando». Así, en un disolvente dado, se solvata más F^- que Cl^-, y Li^+ que Na^+.

Hay una manera alternativa para visualizar la estabilización de un ion por un disolvente. De acuerdo con las leyes de la electrostática, que estudiamos (Sec. 5.21), *la estabilidad de un sistema cargado aumenta por la dispersión de la carga*. Consideremos un anión solvatado, por ejemplo. Los extremos positivos de las moléculas del disolvente están dirigidos hacia el anión, neutralizando su carga parcialmente; al suceder esto, se neutralizan parcialmente ellos mismos, lo que deja a las moléculas de disolvente con una carga neta negativa, es decir, los extremos exteriores negativos ya no están exactamente equilibrados por los extremos interiores positivos. La carga negativa originalmente concentrada sobre el anión, se halla ahora distribuida sobre la gran superficie externa del conglomerado de moléculas de disolvente. Esto significa una dispersión muy considerable de la carga y, junto con ella, una estabilización enorme del anión. Por supuesto, los cationes se estabilizan de igual forma por dispersión de su carga positiva sobre el disolvente.

Tal dispersión es más importante para la estabilización de un ion pequeño, como F^- o Li^+, que para un ion grande, como I^- o Rb^+, donde la carga ya se halla dispersa sobre una superficie considerable.

La dispersión de carga —por solvatación o dentro del propio ion— tiende a estabilizar cationes y aniones tanto orgánicos como inorgánicos. Este concepto es clave para nuestra comprensión de una parte importante de la química orgánica que involucra partículas intermediarias como éstas, que hemos empezado a ver en nuestro estudio de los carbocationes en el capítulo 5.

Hasta aquí sólo hemos estudiado la interacción de un ion con el disolvente únicamente, pero hay otro componente de la solución que debe ser considerado. Todo ion tiene un

contraión, es decir, un ion de carga opuesta, que está necesariamente presente. En soluciones acuosas diluidas, un ion inorgánico está solvatado fuertemente y efectivamente aislado de la carga de su contraión. Pero en un disolvente con menor poder de solvatación o menor constante dieléctrica —en metanol, por ejemplo, o en uno de los apróticos descritos— siente esta carga y es atraído por ella. Hay cierto grado de enlace iónico y la pareja de iones de carga opuesta se denomina **par iónico**.

La fuerza de esta unión depende de la naturaleza del disolvente. En disolventes en los que la solvatación es débil, la unión iónica es fuerte: no hay moléculas de disolvente entre el par de iones, por lo que hablamos de *par iónico compacto*. En disolventes en los que la solvatación es más intensa, la unión iónica es débil, pudiendo los iones estar separados por una o varias capas de moléculas de disolvente, por lo que hablamos de un *par iónico suelto*.

Los pares iónicos —tanto orgánicos como inorgánicos— son importantísimos en la química orgánica. Un ion en solución está sometido a muchas fuerzas, y el efecto estabilizador de un contraión —como también del disolvente— es algo que siempre debe ser tenido en cuenta.

Veamos ahora cómo interviene en las reacciones químicas lo que acabamos de analizar.

6.5 Reacción S_N1: función del disolvente. Enlaces ion-dipolo

Al estudiar cada una de las reacciones, S_N2 y S_N1, hemos explicado las diferencias en reactividad de varios sustratos a partir de las diferencias en la cantidad de energía requerida: un sustrato reacciona más rápido que otro principalmente a causa de una menor E_{act}. En S_N1, por ejemplo, la diferencia en la velocidad entre los sustratos secundario y terciario corresponde a una diferencia en E_{act} de unas 15 kcal.

Tratemos ahora una cuestión más básica —una que implica una cantidad mucho mayor de energía—. ¿Cómo explicamos el hecho de que *haya* sustitución incluso en el caso de los sustratos más reactivos? Mediante cualquiera de los mecanismos, S_N2 o S_N1, se rompe un enlace entre un carbono y el grupo saliente —el enlace carbono-halógeno, por ejemplo, en un halogenuro de alquilo—, y la ruptura de un enlace requiere energía. ¿De dónde proviene esta energía?

Para una reacción S_N2, la respuesta es clara: la mayor parte de la energía necesaria para romper el enlace al grupo saliente es proporcionada por la formación del enlace al nucleófilo. En el ataque mediante —OH, digamos, se está rompiendo el enlace carbono-halógeno y se está formando simultáneamente un enlace carbono-oxígeno.

Pero, ¿qué podemos decir de la reacción S_N1? En este caso, el paso que determina la velocidad es una heterólisis «simple» —ruptura de enlace sin formación aparente de otro, para equilibrar—. En fase gaseosa, las energías de disociación de enlaces indican que la heterólisis de un halogenuro de alquilo requiere una cantidad muy grande de energía: 149 kcal/mol para el bromuro de *t*-butilo, y aún más para otros sustratos. No obstante, la heterólisis en una reacción S_N1 ocurre con facilidad a temperaturas moderadas y con una E_{act} de sólo 20 a 30 kcal/mol. Esto deja una diferencia de unas 130 kcal o más, que hay que proporcionar. ¿De dónde sale esta gran cantidad de energía?

Una vez más, la respuesta es dada por la formación de enlaces: no de uno solo, como en la reacción S_N2, sino de *muchos* —enlaces entre los iones generador y el *disolvente*—. No se generan los iones como partículas desnudas en la casi vacía fase gaseosa, sino en forma de iones *solvatados*. Aglomerado alrededor de cada ion hay un grupo de moléculas polares de disolvente, orientadas con sus extremos negativos hacia el carbocatión, y con sus extremos positivos, hacia el anión (Fig. 6.4). Individualmente, estos enlaces ion-dipolo son relativamente débiles, pero en conjunto proporcionan una gran cantidad de energía.

Pero los iones son los *productos* de la heterólisis. Puesto que nos interesa la velocidad de la hidrólisis, debemos considerar el estado de transición, no los productos, y comparar *su* estabilidad con la del reactivo.

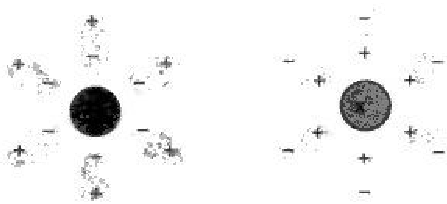


Fig. 6.4 Interacciones ion-dipolo: un carbocatión y un anión solvatados.

El reactivo tiene momento dipolar, y forma enlaces dipolo-dipolo con moléculas de disolvente. (De hecho, se habría elegido el disolvente, en parte, para este propósito, pues de otro modo el reactivo no se disolvería.) El estado de transición tiene un enlace carbono-halógeno estirado con cargas positiva y negativa bien desarrolladas; tiene un momento

$$\underset{\text{Reactivo}}{R{-}X} \longrightarrow \underset{\text{Estado de transición}}{\left[\overset{\delta+}{R}\cdots\overset{\delta-}{X}\right]} \longrightarrow \underset{\text{Productos}}{R^+ + X^-}$$

Más polar que el reactivo: más estabilizado por solvatación

dipolar *mucho* mayor que el reactivo, por lo que forma enlaces dipolo-dipolo *mucho* más fuertes con el disolvente. Este último estabiliza así al estado de transición más extensamente que al reactivo, rebaja la E_{act} y acelera la reacción (Fig. 6.5). Al igual que estabiliza los iones generados en una heterólisis, un disolvente polar también estabiliza los iones *incipientes* en el estado de transición que origina su formación. En una reacción S_N1, la molécula del sustrato no se descompone simplemente; se *rompe* por las moléculas del disolvente.

Lo que hemos venido tratando es la diferencia entre heterólisis en ausencia y presencia de un disolvente. Es evidente que el efecto de este último es enorme: rebaja la E_{act} en 130 kcal o más, con lo que permite que ocurra la reacción.

Demos el próximo paso en nuestro análisis y preguntémonos: ¿cuáles son los disolventes que mejor promueven la heterólisis?; esto es, ¿qué tipo de disolvente tiene el *poder ionizante*

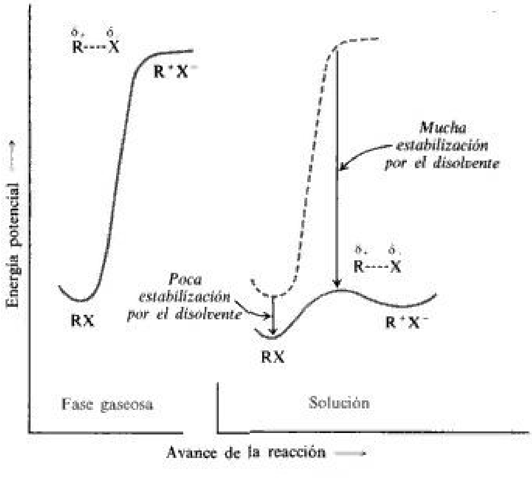


Fig. 6.5 Efecto del disolvente sobre la velocidad de la heterólisis de un halogenuro de alquilo. El estado de transición es más polar que el reactivo y se estabiliza más mediante enlaces dipolo-dipolo.

más elevado? Para simplificar, tratemos la solvatación de los productos, los iones, suponiendo que los mismos factores que los estabilizan también estabilizan los iones incipientes en estado de transición. Partiendo de esta base, el poder ionizante del disolvente depende entonces, *en parte*, de su polaridad: a igualdad de otras cosas, cuanto más polar sea el disolvente, más fuertes serán los enlaces ion-dipolo. Así, las reacciones S_N1 de sustratos neutros son más rápidas en agua que en etanol; van más rápidas en etanol al 20 % (una mezcla 20:80 etanol:agua), por ejemplo, que en etanol al 80 %.

Pero ya vimos en la sección 6.4 que hay muchas más cosas implicadas que la polaridad. En general, los cationes se solvatan por medio de pares de electrones no compartidos, mientras que los aniones se solvatan esencialmente por puentes de hidrógeno. Ahora bien, aquí, los cationes son *carbo*cationes, y debido a la dispersión de sus cargas forman enlaces ion-dipolo más débiles que los cationes metálicos más pequeños. En consecuencia, en la ionización de estos sustratos orgánicos, la solvatación del catión es relativamente débil, cualquiera que sea el disolvente; es la *solvatación del anión* lo que es especialmente importante. Para ello necesitamos disolventes capaces de formar puentes de hidrógeno, es decir, disolventes *próticos*. Así, las reacciones S_N1 se realizan más rápidamente en agua, alcoholes y mezclas de agua y alcoholes que en disolventes apróticos como DMF, DMSO y HMPT.

Podemos abarcar aún más, entre los disolventes próticos, el poder ionizante es mayor para los que forman los puentes de hidrógeno *más fuertes*, es decir, los disolventes con los hidrógenos más ácidos. Por ejemplo, debido a la gran atracción que ejercen los átomos de flúor sobre los electrones, el 2,2,2-trifluoroetanol (CF_3CH_2OH) es más ácido que el etanol; forma puentes de hidrógeno más fuertes con el grupo saliente y es mejor disolvente para reacciones S_N1. De la misma forma, los ácidos fórmico (HCOOH) y trifluoroacético (CF_3COOH) son excelentes disolventes ionizantes.

Lo que hemos analizado en esta sección, por tanto, es cómo el disolvente promueve la heterólisis rompiendo las moléculas de sustrato. En la sección 6.9 veremos que el disolvente puede, a veces, hacer más que tirar, también puede *empujar*.

6.6 Reacción S_N2: función del disolvente. Disolventes próticos y apróticos

Pasemos ahora a la reacción S_N2, y veamos cómo la afecta el disolvente. Consideremos el que es con mucha diferencia el más común de los sistemas, aquél en el que el sustrato es una molécula neutra, y el nucleófilo, un anión: la reacción de un halogenuro de alquilo con el ion hidróxido, por ejemplo.

$$R{-}X + OH^- \longrightarrow R{-}OH + X^-$$

Comencemos del mismo modo que con la S_N1, y veamos la diferencia entre una reacción según se hace normalmente, en solución, y la realizada en fase gaseosa —es decir, sin nada de disolvente—. Una vez más se observa que el disolvente ejerce un efecto poderoso —*pero en sentido opuesto*—. Mientras el disolvente acelera enormemente una reacción S_N1, *retarda* la S_N2, y en un factor de hasta 10^{20}.

¿Cómo podemos explicar esta gran disminución en la velocidad? Como siempre que tratamos un efecto que actúa sobre la velocidad de una reacción, debemos comparar los reactivos con el estado de transición; esta vez, estudiaremos cómo se ve afectado cada uno de ellos por el disolvente. Por definición, se consideran *dos* reactivos en la etapa determinante de la velocidad de una reacción S_N2: en este caso, el halogenuro de alquilo y el ion hidróxido.

$$HO^- + \mathbf{R{-}X} \longrightarrow \left[\overset{\delta_-}{HO}\cdots\mathbf{R}\cdots\overset{\delta_-}{\mathbf{X}}\right] \longrightarrow HO{-}\mathbf{R} + \mathbf{X}^-$$

Reactivos	Estado de transición	Productos
Carga concentrada: más estabilizada que el estado de transición por el disolvente	*Carga dispersa*	

El halogenuro de alquilo tiene un momento dipolar y establece un enlace dipolo-dipolo débil con el disolvente. El ion hidróxido es portador de una carga negativa neta, y forma enlaces ion-dipolo muy poderosos con el disolvente. El estado de transición también tiene una carga negativa neta, pero aquí la carga está dividida entre el hidroxilo atacante y el halogenuro saliente. El enlace del disolvente con esta carga dispersa es mucho más débil que con la carga concentrada del pequeño ion hidróxido. Así, el disolvente estabiliza los reactivos —especialmente el nucleófilo— más que el estado de transición; eleva la E_{act} y retarda la reacción (Fig. 6.6).

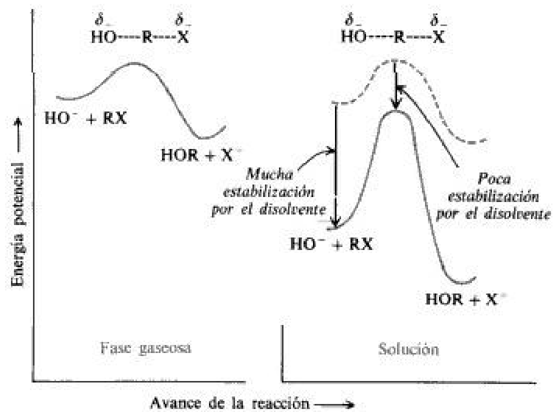


Fig. 6.6 Efecto del disolvente sobre la velocidad de ataque por el ion hidróxido a un halogenuro de alquilo. El nucleófilo tiene la carga más concentrada que el estado de transición, y se estabiliza más mediante enlaces ion-dipolo.

La solvatación del nucleófilo aniónico es el factor preponderante aquí. Estabilizándolo —en relación con el estado de transición—, el disolvente *desactiva* el nucleófilo. La desactivación del nucleófilo por el disolvente se ha medido molécula a molécula. La reacción del bromuro de metilo con iones hidróxido en fase gaseosa se ha estudiado en diversos grados de hidratación, y se obtuvieron los resultados siguientes:

$$CH_3Br + (H_2O)_n \cdot OH^- \xrightarrow{\text{fase gaseosa}} CH_3OH + Br^-$$

$n =$	0	1	2	3	En solución
k relativo =	1	0.6	0.002	0.0002	10^{-16}

Partiendo de un sistema exento de agua, observamos que, a medida que aumenta el número de moléculas de agua por ion hidróxido, disminuye progresivamente la velocidad; finalmente, en solución, la velocidad cae hasta una fracción muy pequeña de su valor original.

No obstante, la fuerza de la solvatación varía de un anión a otro, lo mismo que la desactivación que ocasiona. Consideremos la reacción del bromuro de metilo con varios iones halogenuro:

$$CH_3Br + X^- \longrightarrow CH_3X + Br^-$$

En fase gaseosa, el orden de reactividad de los iones halogenuro es $F^- > CL^- > Br^- > I^-$, lo que refleja la fuerza del enlace C—X que se está formando. En solución metanólica, en cambio, se *invierte* el orden de reactividad, resultando $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$.

La explicación es evidente. La fuerza de la solvatación varía de un anión a otro, y con ella, el grado de desactivación. El fluoruro es el halogenuro más pequeño, con la carga más concentrada; forma los enlaces ion-dipolo más fuertes (Sec. 6.4) —puentes de hidrógeno en metanol—, por lo que es el más desativado. El yoduro es el más grande de estos halogenuros, con una carga dispersa; es el menos fuertemente solvatado y, por tanto, el menos desactivado. En el metanol no estamos comparando iones desnudos fluoruro y yoduro: estamos comparando un ion fluoruro fuertemente solvatado con un yoduro cuya solvatación es débil. El yoduro pertenece a la reacción más rápida, no por su mayor reactividad intrínseca —como alguna vez se creyó—, sino por estar menos solvatado. El disolvente es parte integral de la estructura de una molécula disuelta; el ion fluoruro en metanol es un *reactivo diferente* del ion fluoruro en fase gaseosa —o, para el caso, de un ion fluoruro en DMF—. Observamos dos órdenes de reactividad diferentes para la reacción con bromuro de metilo, porque estamos en presencia de dos conjuntos distintos de nucleófilos: no solvatados y solvatados.

Hasta aquí, hemos tratado la diferencia entre una reacción S_N2 en ausencia y en presencia de un disolvente. Ahora bien, ¿cuál es el efecto de cambiar de un disolvente a otro?

En general, entre disolventes similares, a mayor polaridad, mayor lentitud de una reacción S_N2; la estabilización por el disolvente más polar es más fuerte para el nucleófilo aniónico que para el estado de transición, y aumenta la E_{act}. (Una vez más, esto es lo opuesto a lo observado para una reacción S_N1.)

Pero únicamente, estos efectos de la polaridad no son muy grandes. En contraposición, los efectos de cambiar de un disolvente prótico a uno aprótico son espectaculares. Las reacciones S_N2 en disolventes como dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) o hexametilfósforotriamida (HMPT), son hasta *un millón de veces más rápidas* que en un alcohol o en una mezcla alcohol-agua. Nuevamente, es de suma importancia la solvatación del anión: cuanto más fuertemente solvatado se encuentre —en relación con el estado de transición—, más lenta será la reacción. La solvatación más fuerte de aniones se hace por

puentes de hidrógeno —algo que es posible en disolventes próticos, pero no en los apróticos—. Los disolventes apróticos disuelven reactivos iónicos sobre todo por sus enlaces al catión: dejan al anión relativamente libre y muy reactivo.

No debemos olvidar que, al menos implícitamente, estamos considerando efectos sobre el anión *en relación con* los del estado de transición. Se justifica concentrar nuestra atención sobre el anión, sencillamente porque la solvatación es más importante aquí y, usualmente —aunque *no siempre*—, también lo son las diferencias en la solvatación.

6.7 Reacción S_N2: catálisis por transferencia de fase

Al cambiar de un disolvente prótico a uno aprótico, hemos dado, por tanto, un paso en dirección hacia el medio «ideal» de reacción S_N2; la fase gaseosa, en la cual el anión se encuentra totalmente libre y es muy reactivo. No obstante, incluso un disolvente aprótico solvata aniones, pues es polar, de modo que establece enlaces ion-dipolo. Desde el punto de vista único de la reactividad del nucleófilo, podríamos imaginar que un disolvente ideal sería uno de polaridad muy baja, como un hidrocarburo o halogenuro orgánico: benceno (C_6H_6), o cloruro de metileno (CH_2Cl_2), por ejemplo. Sin embargo, el propósito del disolvente es juntar los reactivos; el sustrato orgánico se disolvería en tal disolvente, pero el reactivo iónico, no. Este problema —como el reactivo— parece insoluble, pero ¿lo es?

Como ejemplo, consideremos la reacción de un halogenuro de alquilo con cianuro de sodio. El cianuro es fuertemente básico, anión nucleofílico, y desplaza halogenuro para generar el cianuro de alquilo o *nitrilo*. (Veremos en Sec. 23.8 que éste es un paso importante en la síntesis de ácidos carboxílicos.) La forma tradicional para llevar a cabo esta reacción sería utilizar un disolvente —prótico o aprótico— que disuelva ambos reactivos.

$$R{-}X \;+\; CN^- \longrightarrow R{-}CN \;+\; X^-$$

Halogenuro de alquilo — Ion cianuro — Cianuro de alquilo (Un *nitrilo*) — Ion halogenuro

En cambio, supongamos que tenemos una solución del halogenuro de alquilo en un disolvente orgánico no polar y una solución de cianuro de sodio en agua, y mezclamos ambas. Los disolventes son inmiscibles y se separan en dos capas —dos *fases*—. Podemos calentar esta mezcla durante un tiempo muy largo, pero no sucederá nada. El sustrato permanece en la capa orgánica y el nucleófilo queda en la fase acuosa, no pudiendo hacer lo que deben, si han de reaccionar: no *pueden sufrir colisiones*.

A continuación, añadimos a esta mezcla una cantidad pequeña de una *sal de amonio cuaternaria*, un compuesto, en el que se han reemplazado los hidrógenos del ion amonio por grupos alquilo —metilo o, mejor aún, grupos *n*-butilo—. Para simplificar, denominaremos a este catión *cuat* (Q^+). Por razones que se aclararán luego, el anión de esta sal podría ser bisulfato, HSO_4^-.



Una sal de amonio — Una sal de amonio cuaternaria

Y ahora sucede algo notable: en presencia de una cantidad catalítica de esta sal cuat, el halogenuro de alquilo y el cianuro reaccionan —en apariencia aún separados, cada uno en su propia fase— velozmente y en condiciones suaves, con un elevado rendimiento en nitrilo.

Este es un ejemplo de lo que Charles M. Starks (Continental Oil Company), uno de los pioneros en este campo, ha denominado **catálisis por transferencia de fase**. Pero, ¿cómo opera? Starks ha resumido el ciclo catalítico como se muestra en la figura 6.7. Todo depende del hecho que los grupos alquilo del ion cuat lo hacen lipófilo y, por tanto, capaz de entrar en la fase orgánica. Sin embargo, no puede ir solo: para equiparar su cara positiva debe llevar consigo un anión. Este anión será ocasionalmente su contraión original, *o* sea, bisulfato; este anión débilmente básico carece virtualmente de poder nucleofílico, de modo que no hace nada.

$$Q^+Z^- \;+\; Na^+X^- \rightleftharpoons Na^+Z^- \;+\; Q^+Z^- \qquad \textit{Fase acuosa}$$

Fig. 6.7 Catálisis por transferencia de fase. El ion de amonio cuaternario (Q^+) es tanto hidrófilo como lipófilo, se mueve entre la fase acuosa y la orgánica transportando un anión: el nucleófilo (Z^-) o el grupo saliente (X^-). En la fase orgánica el nucleófilo no está virtualmente solvatado y reacciona rápidamente con el sustrato (R—X).

Sin embargo, la mayoría de los aniones en fase acuosa son iones cianuro (o cualquier otro nucleófilo que se esté empleando), de modo que son los que tienen mayor probabilidad de ser conducidos a la fase orgánica. Tenemos ahora iones cianuro en un medio muy poco probable: un disolvente no polar. Allí, su concentración puede ser muy baja, pero están virtualmente no solvatados y son muy reactivos. La sustitución es rápida, formándose el nitrilo y liberándose un ion halogenuro. Este ion halogenuro es conducido a la fase acuosa por el ion cuat en su migración de regreso.

Y así continúa la reacción. El ion se mueve entre las dos fases transportando aniones: a veces, el contraión original, otras, uno de los iones halogenuro desplazados, y otras, el nucleófilo, un ion cianuro. Cuando sucede esto último, puede haber reacción. La catálisis se debe así a la *transferencia* del nucleófilo de una fase a otra.

Hay otro factor adicional involucrado en esto. Como hemos dicho, en la mayoría de los disolventes, las sales existen en cierta medida, como *pares iónicos* (Sec. 6.4). Un ion siente la carga opuesta de su contraión, y es atraído por ella. Cuanto menos polar es un disolvente —esto es, cuanto más débil la solvatación—, más fuerte es el apareamiento de iones: un tipo de enlace es reemplazado por otro. También esta atracción electrostática tiende a estabilizar un anión, y hacer esto, desactiva el anión como nucleófilo y como base. Podríamos pensar que, al pasar a un disolvente no polar, estamos simplemente intercambiando un tipo de desactivación por otro.

Sin embargo, encontramos aquí otra ventaja del ion cuat como catalizador de transferencia de fase: los grupos alquilo que lo hacen lipófilo son voluminosos y protegen la carga positiva del nitrógeno, aislándola del anión (véase Fig. 6.8). El anión es atraído con menor intensidad hacia esta carga sumergida en el ion cuat que hacia una carga concentrada sobre un catión metálico. Este par iónico es muy suelto, y el anión es comparativamente libre y muy reactivo.

(*a*)

Fig. 6.8 Estructura molecular y propiedades físicas: solubilidad. Modelos de: (*a*) el ion amonio, NH_4^+, y (*b*) el ion tetrametilamonio $(CH_3)_4N^+$. Los cuatro grupos metilo lipófilos en (*b*) hacen que el ion sea soluble en disolventes orgánicos. Al mismo tiempo, actúan como una protección entre la carga positiva del nitrógeno y la negativa de cualquier contraión, minimizando así el apareamiento de iones.

El poder de la catálisis por transferencia de fase está entonces en el hecho de que minimiza las dos principales fuerzas desactivadoras que actúan sobre un anión: la solvatación y el apareamiento de iones. Existen muchas variantes del método. No es necesaria una fase acuosa: puede transferirse el ion cianuro a la fase orgánica directamente desde el cianuro

de sodio sólido. Tampoco se necesita la presencia de un disolvente orgánico: el propio sustrato, si se trata de un liquido, puede actuar de disolvente. El agente de transferencia de fase no tiene que ser necesariamente iónico, sino que puede ser una molécula neutra. Entre los catalizadores neutros, los más importantes son, como veremos, los *éteres corona*, y con su estudio entramos en el área fascinante de las relaciones *anfitrión-huésped* (Sec. 19.10).

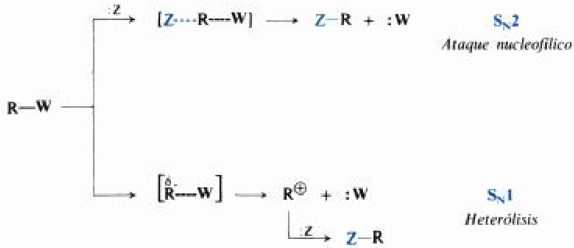
En sus diversas formas, la catálisis por transferencia de fase ha iniciado una revolución en la técnica para llevar a cabo reacciones orgánicas, tanto en laboratorio como en la industria: no sólo en la sustitución nucleofílica, sino en reacciones de todo tipo —eliminación, adición, oxidación, reducción—. Esto le ha dado al quimico orgánico un arma nueva y poderosa para ayudarle a alcanzar una de las metas principales, el *control* de la reacción orgánica.

6.8 S_N2 contra S_N1: efecto del disolvente

Como ya vimos, la sustitución nucleofilica puede efectuarse a través de dos mecanismos diferentes, S_N2 y S_N1; en este capitulo hemos analizado el efecto del disolvente sobre cada uno de ellos. De hecho, en estos efectos del disolvente observamos otra evidencia que prueba la *existencia* de dos mecanismos: es una diferencia más entre los dos tipos de reacción, que, por su magnitud, es la más notable de todas. Tenemos dos reacciones que, en fase gaseosa, difieren en velocidad en un factor de enormes proporciones: una reacción es ilimitadamente lenta, y otra, enormemente rápida. No obstante, el disolvente acelera una de ellas y retarda la otra de manera tal que, al tratar con la química ordinaria de soluciones, debemos ocuparnos de la competencia entre ambas.

En la sección 5.24 analizamos esta competencia entre S_N2 y S_N1. Para un sustrato dado y en determinadas condiciones, nos preguntamos: ¿Cuál será el camino que seguirá una reacción? y ¿qué podemos hacer, si es posible hacer algo, para conducir la reacción en una u otra dirección?

El problema se reduce a lo siguiente, el mecanismo que se siga depende de cuál de las dos reacciones ocurra más rápido en el sustrato: el ataque del nucleófilo o bien la heterólisis, para formar un carbocatión.



Ya hemos analizado el **sustrato** y el **nucleófilo** para ver, qué factores determinan las velocidades relativas. Consideremos ahora el tercer componente del sistema de la reacción, el **disolvente**.

Para predecir el efecto del disolvente sobre la reacción mediante uno u otro mecanismo, debemos comparar los reactivos con el estado de transición para el sistema en particular involucrado. Tomemos el tipo más común de sustitución nucleofílica: el ataque de un nucleófilo aniónico sobre un sustrato neutro. Este sistema se examinó en detalle en las secciones 6.5 a 6.7, y vimos que los efectos del disolvente son muy distintos para las reacciones por los dos mecanismos. Una reacción S_N1 es favorecida por disolventes de elevado poder ionizante, es decir, por disolventes polares, próticos, que ayudan a que salga de la molécula el grupo saliente. La reacción S_N2 es favorecida por disolventes que estabilizan (y desactivan) lo *menos posible* al nucleófilo aniónico: disolventes apróticos o de polaridad baja, como en la catálisis por transferencia de fase.

No es accidental que, para ilustrar el efecto de la estructura sobre la reactividad en las secciones 5.15 y 5.22, elijamos para S_N2 una reacción realizada en el disolvente aprótico DMF, y para S_N1, una reacción en el disolvente CF_3COOH, polar y fuertemente enlazante por puentes de hidrógeno (y débilmente nucleófilo).

(En el efecto del disolvente observamos en parte un factor ya comentado: la naturaleza del nucleófilo. En un disolvente aprótico o en condiciones de transferencia de fase, estamos proporcionando un nucleófilo más poderoso, lo que favorece, por supuesto, a S_N2.)

De todos los componentes de este sistema reaccionante, como ya dijimos, el disolvente es el que ofrece el campo más amplio para el control de la reacción. En la elección del sustrato y del nucleófilo estamos limitados por nuestro deseo de obtener un producto en particular, pero en la elección del entorno para efectuar la reacción, se nos abre un campo de posibilidades que está ampliando rápidamente: desde disolventes fuertemente ionizantes y débilmente nucleofílicos, en un extremo, hasta los apróticos o de transferencia de fase, en el otro.

En esta sección se explicó el efecto del disolvente, en la competencia entre reacciones que ocurren por los mecanismos S_N2 y S_N1. Continuemos con el tema de la competencia, ya no entre dos mecanismos nítidamente separados, sino entre los factores que, de hecho, determinan lo que ha de suceder: poder nucleofílico, impedimento estérico y dispersión de carga. Encontraremos que el disolvente tiene un papel muy importante (de hecho, el principal).

6.9 Solvólisis. Ayuda nucleofílica del disolvente

Hemos dicho (Sec. 5.9) que la sustitución nucleofílica alifática es el área de la química orgánica más ampliamente estudiada —y la más intensamente polémica—. El aspecto particular en que se centra la mayor parte del estudio —y de la polémica— es el caso especial en el cual el nucleófilo es el disolvente: la *solvólisis*.

$$\mathrm{R{-}X} + \underset{\text{disolvente}}{:\mathrm{S}} \longrightarrow \mathrm{R{-}S} + :\mathrm{X}^-$$

No se agrega ningún nucleófilo fuerte, de modo que, para muchos sustratos, la solvólisis cae en la categoría que hemos denominado S_N1; es decir, la reacción procede mediante dos

—o más— pasos, con formación intermediaria de un catión orgánico. Este catión es el que se encuentra en el centro del problema: su naturaleza, cómo se forma y cómo reacciona. Al estudiar la solvólisis, estamos explicando todas las reacciones S_N1 y, en muchos aspectos, todas las reacciones que implican carbocationes intermediarios.

Quizá la pregunta más importante a contestar sea la siguiente: ¿qué función tiene exactamente el disolvente? ¿Se aglomera en torno al carbocatión y al anión —y al estado de transición que conduce a su formación— ayudando así a la heterólisis mediante la formación de enlaces ion-dipolo, o actúa una única molécula de disolvente como nucleófilo y ayuda a empujar al grupo saliente para que salga de la molécula? (Véase Fig. 6.9.)

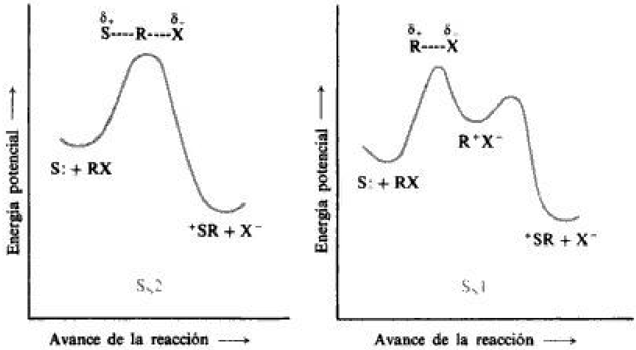


Fig. 6.9 Cambios de energía potencial durante el avance de la reacción: solvólisis por los mecanismos clásicos S_N2 y S_N1. Con el ataque nucleofílico sobre el sustrato por el disolvente, S_N2 implica una sola etapa para dar directamente el producto. Sin ataque nucleofílico sobre el sustrato por el disolvente, S_N1 implica dos (o más) etapas; el intermediario es un carbocatión.

Los dos extremos citados corresponden a nuestras descripciones de los mecanismos S_N2 y S_N1. Por tanto, ¿no podríamos resolver nuestro problema sencillamente mediante un estudio cinético? ¿Depende o no la velocidad de la concentración del nucleófilo? Aquí nos encontramos con el problema especial que presenta la solvólisis. El nucleófilo es el disolvente, y la concentración de éste *no varía* durante el transcurso de la reacción. Cualquiera que sea la función del disolvente en el paso determinante de la velocidad, *observamos* una cinética de primer orden; la velocidad depende sólo de la concentración del sustrato. La reacción *podría* ser completamente S_N1. Sin embargo, por lo que la cinética revela, también podría ser totalmente S_N2; la cinética podría ser de *seudo*-primer orden, y la constante k_{obs} de velocidad observada podría ser, efectivamente, una constante de velocidad verdadera, multiplicada por la concentración del disolvente; esto es, $k_{obs} = k[:S]$.

$$\text{velocidad} = k_{obs}[RX]$$

En consecuencia, no podemos decir si la velocidad depende o no de la concentración del nucleófilo. Este hecho es, sin lugar a dudas, el origen de gran parte del interés por la solvólisis:

la dificultad del problema es un desafío para el químico orgánico. No obstante, esto no es todo. En comparación con aniones como hidróxido, alcóxidos o cianuro, los disolventes son nucleófilos débiles. Pueden competir otras fuerzas en contra de la debilidad de su acción, competencia que puede observarse y medirse: la fuerza ejercida por un grupo que migra en una transposición, por ejemplo, o por el grupo saliente que acaba de salir. Los nucleófilos suaves permiten la formación de carbocationes, y el estudio de estas partículas siempre es fascinante.

Parece evidente que el disolvente puede dar *ayuda nucleofílica* a la solvólisis. La magnitud de esta ayuda depende de:

(a) el poder nucleofílico del disolvente;
(b) lo imperiosa que sea la necesidad de ayuda, y
(c) lo accesible que sea, estéricamente, el carbono para la molécula que auxilia.

El agua, el metanol y el etanol, por ejemplo, son fuertemente nucleofílicos —esto es, para ser disolventes—; el ácido acético (CH_3COOH) es más débil, y el ácido fórmico ($HCOOH$), aún más débil. el ácido trifluoroacético (CF_3COOH), el alcohol trifluoroetílico (CF_3CH_2OH) y el alcohol hexafluoroisopropílico ($CF_3CHOHCF_3$) son muy débiles: los átomos de flúor, muy electronegativos, atraen fuertemente electrones del oxígeno, disminuyendo así su basicidad y poder nucleofílico.

La reactividad de sustratos terciarios apenas depende del poder nucleofílico del disolvente, y bastante de su poder ionizante (Sec. 6.5). La formación de cationes terciarios es relativamente sencilla, y necesita poca ayuda nucleofílica; en todo caso, la aglomeración no alienta esa ayuda. La reactividad de sustratos secundarios depende tanto del poder nucleofílico del disolvente como del ionizante. La formación de cationes secundarios es más difícil, por ello necesita mucha ayuda nucleofílica. Con la mayoría de los sustratos primarios, la reacción es probablemente S_N2: un solo paso, con el disolvente actuando como nucleófilo.

Concentrémonos entonces en los sustratos alquílicos secundarios. ¿Qué se entiende por *ayuda nucleofílica*? En primer lugar, se distingue del ataque del tipo S_N2 en que no conduce a la formación del producto, sino de un catión intermediario. Luego, se diferencia de la *«solvatación» general en que está involucrada una sola molécula de disolvente, y no un* grupo de ellas. La molécula de disolvente ataca al sustrato por la parte de atrás y, actuando como nucleófilo, ayuda a sacar al grupo saliente por delante. Se genera un carbocatión —o, más bien, algo con mucho carácter de tal—. Por atrás, cuelga la molécula de disolvente y, por delante, el grupo saliente. Cada uno puede estar ligado al carbono mediante el solapamiento de un lóbulo de un orbital *p* del carbono —el orbital *p* vacío del carbocatión clásico—. La geometría es similar a la del estado de transición S_N2, pero éste es un *intermediario* y corresponde a un mínimo energético en un gráfico del avance de la reacción. (Compárese Fig. 6.10 con Fig. 6.9). Si el grupo saliente es un anión, y si el disolvente es de polaridad moderada, la unión entre catión y anión puede ser principalmente electrostática, y se habla de un *par iónico*.

$$:S + R{-}X \longrightarrow \left[S\cdots\overset{\delta+}{R}{-}\overset{\delta-}{X}\right] \longrightarrow S\cdots R^{+}X^{-} \longrightarrow \text{producto}$$

Estado de transición — *El disolvente da ayuda nucleofílica*

Intermediario — *Un carbocatión nucleofílicamente solvatado*

Este intermediario catiónico —este carbocatión nucleofílicamente solvatado— reacciona ahora. Se le abre la amplia variedad de reacciones que, como veremos, pueden sufrir los carbocationes. En la reacción que nos ocupa, se combina con una molécula de disolvente —con formación de un enlace total— para generar el producto. Si en el instante de esta reacción

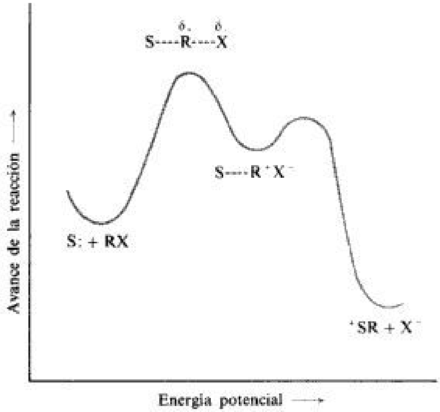


Fig. 6.10 Cambios de energía potencial durante el avance de la reacción: solvólisis con ayuda nucleofílica por el disolvente. La reacción implica dos (o más) etapas con ataque nucleofílico del disolvente sobre el sustrato; el intermediario es un carbocatión nucleofílicamente solvatado.

el grupo saliente todavía se encuentra ligado a la cara frontal —o aun acecha ahí—, la reacción con el disolvente ocurre por la parte de atrás. Por otra parte, si el catión ha durado lo suficiente como para que el grupo saliente pudiera haber sido intercambiado por una segunda molécula de disolvente —generando así un intermediario simétrico—, la reacción es igualmente probable por atrás que por delante. La solvólisis puede suceder con inversión completa, o con inversión más cantidades variables de racemización.

El elegante trabajo de Saul Winstein (Universidad de California, Los Angeles) reveló el comportamiento detallado de pares iónicos que son intermediarios en ciertos casos de solvólisis: pares *firmes* (o *íntimos*), cuyo catión es suficientemente libre para girar y perder configuración, aunque suficientemente sujeto para que la recombinación al compuesto enlazado covalentemente sea el proceso favorecido; pares *sueltos* (o *separados por disolventes*), cuyo catión es susceptible al ataque por nucleófilos foráneos. El papel exacto que tienen los pares iónicos en la sustitución nucleofílica ha sido objeto de mucha investigación y, quizá, más debatido que el papel del disolvente; ésta es, sin embargo, un área extensa de química complicada, por lo que no podemos entrar en su estudio.

Se ha dicho que existe un espectro continuo de mecanismos para la solvólisis, que abarca desde la reacción S_N1 clásica en un extremo, hasta la reacción S_N2, de un solo paso, en el otro. En los gráficos de avance de la reacción, el mínimo energético para el carbocatión se hace cada vez menos profundo, a medida que nos alejamos del extremo S_N1; en el extremo S_N2, ha desaparecido el mínimo y queda un solo máximo.

Entre los extremos del espectro hay mecanismos que implican grados variables de ayuda nucleofílica de parte del disolvente. Paul Schleyer (Sec. 5.22), cuya descripción de la ayuda nucleofílica corresponde esencialmente a la descrita aquí, ha denominado «S_N2 (intermediario)» a estos mecanismos; esto es, son reacciones S_N2 que involucran la formación de un intermediario. Tal mecanismo tiene características de ambos mecanismos clásicos, el S_N2 de

una etapa, y el S_N1. La terminología de Schleyer enfatiza el aspecto S_N2: el ataque nucleofílico proporciona una parte de la fuerza impulsora para la reacción. Sin embargo, en este libro trataremos el mecanismo como si fuese una modificación del S_N1: se forma un intermediario catiónico —uno que, presumiblemente, es capaz de hacer todo lo que hace un carbocatión— y la dispersión de la carga positiva en desarrollo proporciona gran parte de la fuerza impulsora de la reacción. Consideraremos que la reacción sigue el mecanismo S_N1 con ayuda nucleofílica del disolvente, y al intermediario lo denominaremos *carbocatión nucleofílicamente solvatado* o, a veces, *carbocatión obstruido*. Mientras nos entendamos, la terminología que usemos no es importante. Lo relevante está en apreciar la operación de los mismos factores básicos reconocidos originalmente por Hughes e Ingold hace 50 años: ataque nucleofílico, con su susceptibilidad ante la obstrucción estérica, y dispersión de la carga por medio de los sustituyentes y del disolvente. Lo nuevo aquí es comprender lo importante que pueden llegar a ser *ambos* factores.

Debemos mantener nuestro sentido de la perspectiva: estamos tratando el caso especial de la solvólisis, y la mayoría de lo que decimos sólo tiene que ver con sustratos de alquilos secundarios. Las diferencias en la estabilidad de las distintas clases de carbocationes son suficientemente importantes como para distinguir tres grupos diferentes: (a) para sustratos primarios, S_N2, de un paso único; (b) para sustratos terciarios, S_N1, con un intermediario que se aproxima a nuestra idea de lo que es un carbocatión simple (solvatado); (c) para sustratos secundarios, una reacción de dos pasos similar a S_N1 en la que existe un intermediario catiónico, pero formado con ayuda nucleofílica y todavía obstruido con el nucleófilo (disolvente) y el grupo saliente. La ayuda nucleofílica es un factor importante en la determinación de reactividades relativas entre sustratos secundarios, y sus reactividades en diversos disolventes —pero también lo es el poder ionizante del disolvente—. La ayuda nucleofílica no es factor tan poderoso como la dispersión de carga que hace reaccionar los sustratos terciarios —sin ayuda nucleofílica— más rápidamente que los secundarios.

6.10 El medio: un mensaje

Lo dicho en este capítulo sobre el control del medio en el cual se efectúa la sustitución nucleofílica es sólo el comienzo. Veremos que pueden realizarse reacciones de muchas clases entre reactivos mantenidos en la esfera de coordinación de los metales de transición (Secs. 20.5 a 20.8) o que residen como *huéspedes* dentro de cavidades de moléculas *anfitrionas* grandes, y hechas a la medida (Secs. 19.10 y 39.10). Puede utilizarse el control del medio de reacción para lograr reacciones nuevas o para acelerar las anteriores, y para lograr un grado de selectividad —tanto en estereoquímica como en orientación y reactividad relativa— que anteriormente no era posible. No obstante, *esto* es sólo el principio.

PROBLEMAS

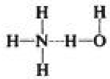
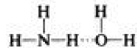
1. Se ha medido en fase gaseosa el calor liberado por la interacción de un ion con sucesivas moléculas de agua: la primera molécula, la segunda, la tercera, etc. ¿Cómo se explicarían las cantidades relativas (en kcal/mol) en cada uno de los ejemplos siguientes?

(a) Para la primera molécula de agua: H^+, 165; Li^+, 34; Na^+, 24; K^+, 18; Rb^+, 16.

(b) Para el Li^+, cada molécula sucesiva de agua: 34, 26, 21, 16, 14, 12.

2. Algunas veces, los cationes voluminosos se describen como «autosolvatados». ¿Cómo puede justificarse el uso de esta expresión? ¿A qué semejanza fundamental se está aludiendo?

3. Sugiérase una razón para la representación del puente de hidrógeno en amoniaco acuoso

como  en lugar de 

4. Volvamos a la tabla elaborada en el problema 9 (Cap. 5), y añádanse los siguientes incisos:

(i) efecto del aumento del contenido de agua del disolvente sobre la velocidad
(j) efecto del aumento del contenido de alcohol del disolvente sobre la velocidad
(k) reemplazar por HMPT, la mezcla de disolventes alcohol-agua.

5. ¿Cómo se explica el hecho de que en el disolvente DMSO el orden de reactividad de los iones halogenuro con bromuro de metilo sea $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$, *opuesto* al que se observa en solución metanólica?

6. La siguiente tabla muestra algunas propiedades físicas de cinco compuestos con pesos moleculares semejantes. ¿Cómo se explicaría: (a) sus puntos de ebullición, y (b) sus solubilidades relativas en agua?

Tabla 6.2 ESTRUCTURA Y PROPIEDADES FÍSICAS

Nombre	Estructura	Momento dipolar D	P.e., °C	Solubilidad g/100 g de H_2O
n-Pentano	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	0	36	*insol.*
Dietil éter	$CH_3CH_2—O—CH_2CH_3$	1.18	35	8
Cloruro de *n*-propilo	$CH_3CH_2CH_2Cl$	2.10	47	*insol.*
n-Butiraldehído	$CH_3CH_2CH_2CHO$	2.72	76	7
Alcohol *n*-butílico	$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$	1.63	118	8

7. Para cada una de las siguientes reacciones de segundo orden, sugiérase una explicación (o explicaciones) posible para los efectos del disolvente que se dan en cada caso:

(a) $$^{131}I^- + CH_3I \longrightarrow CH_3{}^{131}I + I^-$$

Velocidades relativas: en agua, 1; en metanol, 16; en etanol, 44

(b) $$(n\text{-}C_3H_7)_3N + CH_3I \longrightarrow (n\text{-}C_3H_7)_3NCH_3{}^+I^-$$

Velocidades relativas: en hexano, 1; en cloroformo, 13 000

(c) $$Br^- + CH_3OTs \longrightarrow CH_3Br + TsO^-$$

Velocidades relativas: en metanol, 1; en HMPT, 10^5

8. La fotografía del capítulo 19 muestra un *éter corona*, una molécula con forma de rosca que sujeta un ion potasio en su agujero. (a) ¿Qué fuerzas mantienen el ion en esta posición? (b) A pesar de que el éter corona es una molécula neutra, actúa como un agente de transferencia de fase eficiente, explíquese detalladamente cómo lo hace.

9. La siguiente reacción se lleva a cabo en acetona $(CH_3)_2C{=}O$, disolvente débilmente ionizante. (Bs significa *brosilo*, *p*-bromobencensulfonilo; al igual que el tosilato, el brosilato es un buen grupo saliente.)

$$n\text{-}C_4H_9OBs + X^- \longrightarrow n\text{-}C_4H_9X + BsO^-$$

El orden de reactividad de los iones halogenuro depende de la sal que se utilice como fuente de ellos: si se utiliza Li^+X^-, la reactividad es $I^- > Br^- > Cl^-$; con $(n\text{-}C_4H_9)_4N^+X^-$, $Cl^- > Br^- > I^-$. ¿Cómo puede explicarse este comportamiento contrario?

10. Como sabe todo estudiante de química, el ácido sulfúrico es un líquido espeso y viscoso. ¿Puede sugerirse una explicación para ello? (*Indicación*: lo mismo sucede con el glicerol, $CH_2OHCHOHCH_2OH$.)

7

Alquenos I. Estructura y preparación

Eliminación

7.1 Hidrocarburos no saturados

En nuestro estudio de los alcanos mencionamos brevemente otra familia de hidrocarburos, los **alquenos**, que contienen menos hidrógeno que los alcanos de igual número de carbonos y que pueden convertirse en éstos por adición de hidrógeno. Además, se explicó cómo se obtienen los alquenos a partir de los alcanos por pérdida de hidrógeno en el proceso del *cracking*.

Puesto que los alquenos tienen, evidentemente, menos hidrógeno que el máximo posible, se denominan **hidrocarburos no saturados**. Esta insaturación puede satisfacerse mediante otros reactivos diferentes del hidrógeno, lo que da origen a sus propiedades químicas características.

7.2 Estructura del etileno. El doble enlace carbono-carbono

El miembro más sencillo de la familia de los alquenos es el **etileno**, C_2H_4. En vista de la fácil conversión del etileno en etano, es razonable suponer que ambos tienen cierta similitud estructural.

En consecuencia, comenzamos conectando los átomos de carbono con un enlace covalente y luego unimos a cada uno de ellos dos átomos de hidrógeno. En esta etapa, cada carbono tiene solamente seis electrones de valencia, en vez de los ocho requeridos, y a la molécula entera aún le falta un par para ser neutra. Podemos resolver ambos problemas si

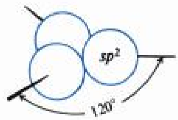
damos por sentado que los carbonos pueden compartir dos pares de electrones y, para describir esta situación, decimos que están unidos por un *doble enlace. El* **doble enlace carbono-carbono** *es el rasgo característico de la estructura de los alquenos.*



Etileno

La mecánica cuántica da una descripción más detallada del etileno y del doble enlace carbono-carbono. Para formar enlaces con tres átomos adicionales, el carbono utiliza tres orbitales híbridos equivalentes sp^2, que resultan de mezclar *un* orbital *s* y *dos p.* Hemos visto (Sec. 1.10) que los orbitales sp^2 se encuentran en el plano del núcleo del carbono y que se dirigen hacia los vértices de un triángulo equilátero; el ángulo entre cualquier par de orbitales resulta de 120°. Esta disposición **trigonal** (Fig. 7.1) permite la separación máxima de los orbitales híbridos. Al igual que la repulsión mutua entre orbitales da cuatro enlaces tetraédricos, también da tres enlaces trigonales.

Fig. 7.1 Orbitales atómicos: orbitales híbridos sp^2. Los ejes se dirigen a los vértices de un triángulo equilátero.



Si ordenamos los dos carbonos y cuatro hidrógenos del etileno para permitir el solapamiento máximo de orbitales, obtenemos la estructura de la figura 7.2. Cada átomo de carbono se encuentra en el centro de un triángulo, en cuyos vértices se ubican dos hidrógenos y el otro carbono. Todos los ángulos de enlace son de 120°. Aunque la distribución en torno al núcleo de carbono es distinta, individualmente estos enlaces son muy semejantes a los del etano, siendo cilíndricamente simétricos en torno a una recta que conecta los núcleos, por lo que se les designa igual: *enlace σ (enlace sigma).*

Fig. 7.2 Molécula de etileno: sólo se indican los enlaces σ.



Sin embargo, la molécula aún no está completa. Para formar los tres orbitales sp^2, cada carbono sólo ha utilizado dos de los tres orbitales *p*; el restante consta de dos lóbulos iguales, uno por encima y el otro por debajo del plano de los tres orbitales sp^2 (Fig. 7.3), y está ocupado por un solo electrón. Si el orbital *p* de uno de los carbonos solapa al del otro, se aparean los electrones y se forman un enlace adicional.

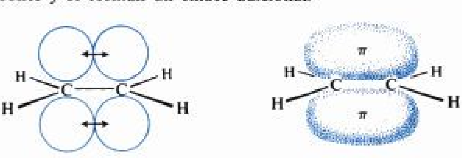


Fig. 7.3 Molécula de etileno: doble enlace carbono-carbono. El solapamiento de los orbitales *p* genera un enlace π; hay una nube π por encima del plano, y otra, por debajo.

Dado que se genera por solapamiento de orbitales p y para distinguirla de los enlaces σ, que tienen forma diferente, esta unión se llama *enlace* π *(enlace pi)*. Consta de dos partes: una nube electrónica situada por encima del plano de los átomos, y otra, por debajo. Debido al menor solapamiento, el enlace π es más débil que el σ carbono-carbono. En la figura 7.3 podemos apreciar que este solapamiento sólo es factible si los seis átomos se encuentran en el mismo plano; en consecuencia, la molécula de etileno es *plana*.

El «doble enlace» carbono-carbono consta, por tanto, de un enlace π débil. La energía total de enlace (146 kcal) es mayor que la del enlace simple carbono-carbono del etano (88 kcal). Puesto que los carbonos están conectados más firmemente, la distancia C—C del etileno es menor que en el etano, es decir, el doble enlace carbono-carbono es más corto que el simple.

Se ha estimado que el enlace σ del etileno tiene una energía de unas 95 kcal: es más firme que la del etano, puesto que se genera por solapamiento de orbitales sp^2 (Sec. 7.4). De aquí, es posible estimar que la energía del enlace π es 51 kcal.



Fig. 7.4 Molécula de etileno: aspecto y dimensiones.

Esta estructura mecanicocuántica del etileno está verificada por pruebas directas: estudios con difracción electrónica y espectroscópicos indican que la molécula de etileno es plana (Fig. 7.4), con ángulos de enlace muy cercanos a 120°. La distancia C—C es de 1.34 Å, en comparación con 1.53 Å en el etano (véase Fig. 7.5).

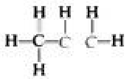
Fig. 7.5 Configuración electrónica y forma molecular. Modelo de la molécula de etileno en dos posiciones.

Además de estas mediciones directas, pronto veremos que dos aspectos importantes de la química de los alquenos concuerdan con la descripción mecanicocuántica del doble enlace, en función de la cual tienen una explicación más simple. Se trata (a) del concepto de *rotación impedida* y de fenómeno correspondiente de *isomería geométrica* (Sec. 7.6), y (b) del tipo de reactividad química característica del doble enlace carbono-carbono (Sec. 8.2).

7.3 Propileno

El siguiente miembro de la familia de los alquenos es el **propileno**, C_3H_6. Dada su gran similitud con el etileno, parece razonable suponer que este compuesto también tiene un doble

enlace carbono-carbono. Partiendo de los dos átomos de carbono conectados con un enlace doble y enlazando los demás átomos de acuerdo con la regla de una unión por hidrógeno y cuatro por carbono, llegamos a la estructura



Propileno

7.4 Hibridación y tamaño orbital

El doble enlace carbono-carbono de los alquenos es más corto que el enlace simple correspondiente de los alcanos, porque cuatro electrones unen más estrechamente que dos. Pero, además, ciertos enlaces adicionales son apreciablemente más cortos en los alquenos que los correspondientes en los alcanos; por ejemplo, la distancia C—H en el etileno es de 1.103 Å, comparada con 1.112 Å en el etano. Para justificar ésta y otras diferencias en longitudes de enlaces, debemos considerar diferencias en la hibridación del carbono.

Los enlaces carbono-hidrógeno del etileno son simples, como también lo son los del etano, pero aquéllos se originan por solapamiento de orbitales sp^2 del carbono, en vez de sp^3, como en el etano. Comparado con un orbital sp^3, uno sp^2 tiene menos carácter *p* y más carácter *s*. Un orbital *p* se extiende hasta cierta distancia del núcleo, mientras que el *s* está muy cerca de él: a medida que aumenta el carácter *s* de un orbital híbrido, disminuye su tamaño efectivo, con lo que también se acorta la longitud del enlace con otro átomo dado, de modo que un enlace carbono-hidrógeno sp^2-*s* debería ser más corto que uno sp^3-*s*.

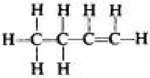
El benceno, cuya molécula es en muchos sentidos muy distinta que la del etileno (Sec. 13.8), también tiene enlaces carbono-hidrógeno sp^2-*s* de longitud 1.10 Å, casi igual que la del etileno. El acetileno (Sec. 11.2) contiene carbono con hibridación *sp* que, en vista del carácter *s* aún mayor de sus orbitales, debería formar enlaces todavía más cortos que los del etileno, lo que es correcto, ya que el enlace *sp*-*s* mide solamente 1.079 Å.

Al considerar el tamaño orbital en función de la hibridación, se llega a la conclusión de que un enlace sp^2-sp^3 debería ser más corto que un enlace sp^3-sp^3, lo que es corroborado por el hecho de que el enlace simple carbono-carbono del propileno mide 1.501 Å, en comparación con 1.534 Å que mide el enlace correspondiente del etano. El enlace simple carbono-carbono *sp*-sp^3 del metilacetileno (Sec. 10.24) es aún más corto, 1.459 Å. Estas diferencias en las longitudes de los enlaces simples carbono-carbono son mayores que las correspondientes a los enlaces carbono-hidrógeno; sin embargo, podría operar otro factor (Sec. 10.23), aparte de la hibridación particular del carbono.

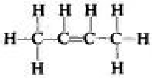
Una estimación del tamaño orbital en función de la hibridación nos ayuda a comprender otras propiedades de las moléculas, además de las longitudes de enlace; por ejemplo, las acideces relativas de ciertos hidrocarburos (Sec. 11.11) y las basicidades relativas de ciertas aminas (Sec. 35.11). Es razonable suponer que los enlaces más cortos son más firmes y, de acuerdo con esto, la tabla 1.2 (Sec. 1.14) indica que la energía de disociación del enlace C—H para el etileno (108 kcal) es mayor que para el etano (98 kcal), y la del enlace (simple) C—C es mayor para el propileno (92 kcal) que para el etano (88 kcal). Como se estudiará más adelante (Sec. 10.24), los cambios en la hibridación pueden ser de importancia más fundamental que la reconocida generalmente, porque afectan a la estabilidad de las moléculas.

7.5 Los butilenos

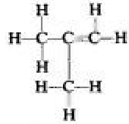
Pasando a los **butilenos**, C_4H_8, descubrimos que haya varios ordenamientos posibles. En primer lugar, tenemos un esqueleto de cadena recta, como el del *n*-butano, o una estructura ramificada, como la del isobutano. Luego, y aún restringiéndonos a la cadena recta, observamos dos disposiciones que difieren en la posición del doble enlace dentro de la cadena. En consecuencia, tenemos por el momento un total de tres estructuras, que reciben los nombres *1-buteno, 2-buteno* e *isobutileno.*



1-Buteno



2-Buteno



Isobutileno

¿Cómo concuerdan los hechos con la predicción de tres butilenos isómeros? Se ha demostrado experimentalmente que existen *cuatro* alquenos de fórmula C_4H_8, y no tres, cuyas propiedades físicas se indican en al tabla 7.1.

Tabla 7.1 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS BUTILENOS

Nombre	P.e., °C	P.f., °C	Densidad relativa (−20 °C)	Indice de refracción (−12.7 °C)
Isobutileno	−7	−141	0.640	1.3727
1-Buteno	−6	< −195	.641	1.3711
trans-2-Buteno	+1	−106	.649	1.3778
cis-2-Buteno	+4	−139	.667	1.3868

Al hidrogenarlo, el isómero de p.e. −7 °C da isobutano; evidentemente, este butileno tiene una cadena ramificada, por lo que su estructura la denominamos isobutileno.

Los otros tres isómeros dan todos el mismo compuesto por hidrogenación: *n*-butano; naturalmente, tiene una cadena recta. Por métodos que estudiaremos más adelante (Sec. 8.23), es posible romper un alqueno en el doble enlace, y por los fragmentos que se obtienen deducir la posición del doble enlace en la molécula. Al realizar este proceso, los productos que resultan del isómero de p.e. −6 °C indican claramente que el doble enlace está ubicado en un extremo de la cadena, por lo que este butileno tiene la estructura que llamamos 1-buteno. Al aplicar el mismo procedimiento a los dos isómeros restantes, ambos dan la misma mezcla de productos, con la que puede ubicarse el doble enlace en el centro de la cadena.

A juzgar por los productos que se obtienen de la hidrogenación y de la ruptura, *ambos* butilenos, el de p.e. +1 °C y el de p.e. +4 °C, tienen la estructura denominada 2-buteno. Sin embargo, las diferencias en los puntos de ebullición y de fusión y en las demás propiedades físicas demuestran que se trata de sustancias diferentes, es decir, son isómeros. ¿En qué pueden diferenciarse sus estructuras?

Para comprender el tipo de isomería que da origen a dos 2-butenos, debemos examinar con más detenimiento la estructura de los alquenos y la naturaleza del doble enlace carbono-

carbono. El etileno es una molécula plana que resulta así por la disposición geométrica de los orbitales enlazantes y, en particular, por el solapamiento que origina el orbital π. Por las mismas razones, la porción que comprende los dos carbonos con doble enlace y los cuatro átomos unidos a ellos debe ser plana en todo alqueno.

Si examinamos con mayor detalle la estructura del 2-buteno, especialmente si usamos modelos moleculares, observaremos que hay dos formas bien diferentes, I y II, de ordenar los átomos (aparte de las infinitas posibilidades que surgen del giro en torno a enlaces simples). En una de las estructuras, los grupos metilo se encuentran en el mismo lado de la molécula (I), y en la otra, en lados opuestos (II).



I



II

Surge ahora una pregunta: ¿Podemos aislar dos 2-butenos isómeros que correspondan a estas dos estructuras diferentes, o se interconvierten demasiado fácilmente: como las conformaciones del *n*-butano, por ejemplo (Sec. 3.5)?

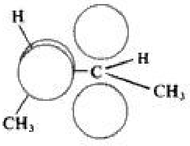


Fig. 7.6 Rotación impedida en torno al doble enlace carbono-carbono. El giro evita el solapamiento de orbitales *p*, rompiendo el enlace π.

La conversión de I en II implica la rotación en torno al doble enlace carbono-carbono, y la posibilidad de aislar isómeros depende de la energía requerida para esta rotación. Hemos visto que la formación del enlace π involucra el solapamiento de orbitales *p*, ubicados por encima y por debajo del plano de los orbitales σ. Para pasar de uno de estos 2-butenos al otro, debe torcerse la molécula para que ya no se solapen los orbitales *p*, es decir, debe romperse el enlace π (véase Fig. 7.6). La ruptura del enlace π requiere unas 70 kcal; a temperatura ambiente, sólo una proporción insignificante de colisiones tiene esta energía necesaria, por lo que la velocidad de interconversión es extremadamente lenta. En consecuencia, debido a esta barrera energética de 70 kcal, *la* **rotación** *en torno al doble enlace carbono-carbono está* **impedida**. Como resultado de esta rotación impedida, pueden aislarse dos 2-butenos isómeros, que son, claro está, los butilenos de p.e. +1 °C y p.e. +4 °C.

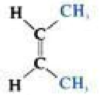
7.6 Isomería geométrica

Puesto que los 2-butenos isómeros *sólo* difieren en la orientación espacial de sus átomos (pero son semejantes en cuanto a qué átomos se unen a cuáles otros), pertenecen a la clase general de isómeros que denominamos *estereoisómeros* (Sec. 4.1). Sin embargo, no son imágenes especulares entre sí, por lo que no son enantiómeros. Como ya sabemos, *los estereoisómeros que no son imágenes especulares mutuas se llaman* **diastereómeros**.

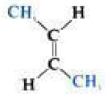
El tipo específico de diastereómeros que deben su existencia a la rotación impedida en

torno a dobles enlaces se conoce como **isómeros geométricos**. Por consiguiente, los 2-butenos isómeros son diastereómeros, más específicamente, isómeros geométricos.

Recordemos que la disposición característica de los átomos de un estereoisómero es su *configuración*; las de los 2-butenos isómeros son las estructuras I y II, cuyos nombres se diferencian por los prefijos **cis-** (del latín, «a este lado») y **trans-** (del latín, «al otro lado»), que indican que los grupos metilo se encuentran al mismo lado o en lados opuestos de la molécula. Por un método que veremos un poco más adelante (Sec. 7.9), al isómero de p.e. +4 °C se le ha asignado la configuración *cis*, y al de p.e. +1 °C, la configuración *trans*.



I
cis-2-Buteno
p.e. +4 °C



II
trans-2-Buteno
p.e. +1 °C

Isómeros geométricos

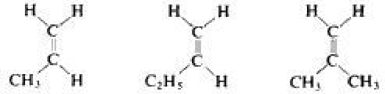
En la figura 7.7 se observan modelos a escala de los 2-butenos isómeros. En el isómero *trans*, los grupos metilo están muy separados, mientras que en el *cis* se encuentran cerca, lo suficiente para provocar una aglomeración. Por tanto, podemos suponer que el isómero *cis* es menos estable que el *trans*, y veremos que es así (Sec. 8.4).

La rotación se halla impedida en torno a *cualquier* doble enlace carbono-carbono, pero solamente origina isomería geométrica si se cumplen ciertas relaciones entre los grupos unidos a los carbonos con doble enlace. Podemos reconocer esta isomería dibujando las posibles estructuras (o, mejor aún, construyéndolas con modelos moleculares) y luego comparándolas, para ver si efectivamente son isómeras o idénticas. De este modo, llegamos a la conclusión de que el propileno, el 1-buteno y el isobutileno no deberían presentar isomería, lo que concuerda con la realidad. Es evidente que muchos alquenos superiores exhiben isomería geométrica.

Si consideramos compuestos distintos de los hidrocarburos, resulta que el 1,1-dicloroeteno y el 1,1-dibromoeteno no deberían presentar isomería, mientras que los 1,2-dicloro- y

(*a*) (*b*)

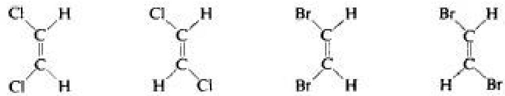
Fig. 7.7 Modelos de los isómeros geométricos del 2-buteno (*a*) *trans*, (*b*) *cis*. Obsérvese la aglomeración de los grupos metilo en el isómero *cis*.



Propileno — 1-Buteno — Isobutileno

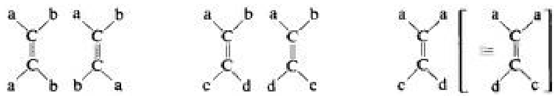
No hay isomería geométrica

los 1,2-dibromoetenos, sí. En todos los casos estos pronósticos resultaron correctos, habiéndose aislado isómeros con las propiedades físicas siguientes:



cis-	*trans-*	*cis-*	*trans-*
1,2-Dicloroeteno		1,2-Dibromoeteno	
p.e. 60 °C	p.e. 48 °C	p.e. 110 °C	p.e. 108 °C
p.f. −80 °C	p.f. −50 °C	p.f. −53 °C	p.f. −6 °C

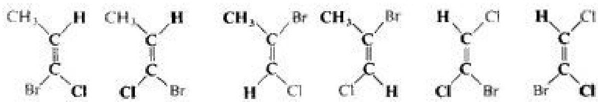
Del examen de estas estructuras, podemos concluir que la isomería geométrica no puede existir si cualquiera de los carbonos lleva dos grupos idénticos. A continuación se muestran algunas combinaciones posibles.



Isomería — *Isomería* — *No hay isomería*

El fenómeno de la isomería geométrica es general y puede encontrarse en cualquier clase de compuesto con dobles enlaces carbono-carbono (e incluso con dobles enlaces de otros tipos).

Los prefijos *cis* y *trans* son adecuados para etilenos disustituidos y algunos trisustituidos; pero, ¿cómo hemos de especificar configuraciones como las siguientes? ¿Qué grupos son nuestros puntos de referencia? Observando por separado cada uno de los carbonos del doble enlace, ordenamos sus dos átomos o grupos de acuerdo con la secuencia de Cahn-Ingold-Prelog (Sec. 4.16). A continuación, elegimos el grupo prioritario de cada uno de los carbonos y determinamos si ambos se encuentran al mismo lado de la molécula o si están en lados opuestos. Para dar por sentado que estamos empleando este método de especificación,



Z *E*	*Z* *E*	*Z* *E*
1-Bromo-1-cloropropeno	2-Bromo-1-cloropropeno	1-Bromo-1,2-dicloroeteno
$CH_3 > H$	$Br > CH_3$	$Cl > H$
$Br > Cl$	$Cl > H$	$Br > Cl$

usamos la letra Z para indicar *al mismo lado* y la letra E para indicar *lados opuestos*. (Del alemán, *zusammen*, junto, y *entgegen*, opuesto.) La letra apropiada pasa entonces a ser parte del nombre de ese alqueno: (Z)-1-bromo-1-cloropropeno, por ejemplo.

En consecuencia, un par de isómeros geométricos son diastereómeros. ¿Dónde encajan en el otro sistema de clasificación, el basado en cómo se interconvierten los estereoisómeros (Sec. 4.20)? Como hemos visto, hay:

(a) *isómeros configuracionales*, que se interconvierten por inversión (se dan vuelta) en un centro quiral; y

(b) *isómeros conformacionales*, interconvertibles por rotación en torno a enlaces simples.

Ahora bien, agregamos:

(c) *isómeros geométricos*, interconvertibles —en principio— por rotación en torno a un doble enlace.

La operación requerida —una rotación— es la misma para la interconversión de isómeros geométricos y conformacionales. Desde el punto de vista eminentemente práctico de la *aislabilidad*, los isómeros geométricos son más afines con los configuracionales: la interconversión requiere una ruptura de enlaces —un enlace π en el caso de los isómeros geométricos— y, en consecuencia, es siempre un proceso difícil. Los isómeros conformacionales se interconvierten por el proceso (generalmente) sencillo de la rotación en torno a enlaces simples.

Por conveniencia, hemos formulado la siguiente «regla básica» para los planteamientos y problemas de este texto: a menos que se indique expresamente de otra manera, *los términos «estereoisómeros», «enantiómeros» y «diastereómeros» solamente se referirán a isómeros configuracionales y geométricos*, excluyendo los conformacionales. Estos últimos se denominarán «isómeros conformacionales», «confórmeros», «enantiómeros conformacionales» y «diastereómeros conformacionales».

En lo que respecta a las propiedades químicas y físicas, los isómeros geométricos guardan la misma relación entre sí que los demás diastereómeros estudiados (Sec. 4.17). Tienen los mismos grupos funcionales, por lo que exhiben propiedades químicas similares; *no son idénticas*, sin embargo, puesto que sus estructuras ni son idénticas ni son imágenes especulares; se combinan con los mismos reactivos, pero con velocidad diferente. (Como veremos en el Cap. 9, en ciertas condiciones —especialmente en sistemas biológicos— el comportamiento químico de los isómeros geométricos puede ser muy diferente.)

Tal como ilustran los ejemplos anteriores. los isómeros geométricos tienen propiedades físicas diferentes: distintos puntos de ebullición y de fusión, índices de refracción, solubilidades, densidades, etc. Basándonos en estas propiedades físicas diferentes, se pueden distinguirse unos de otros e identificarse, una vez establecida la configuración de cada uno. Al menos en principio, también son separables (véase Sec. 4.17).

Cuando estudiemos las propiedades físicas de los alquenos (Sec. 7.9), veremos uno de los medios para determinar si una sustancia particular es el isómero *cis* o *trans*; es decir, uno de los métodos para *asignar configuraciones*.

7.7 Alquenos superiores

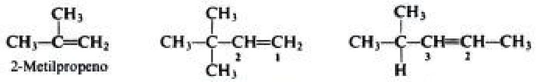
Pudimos apreciar que los butilenos tienen un carbono y dos hidrógenos más que el propileno, que, a su vez, tiene un carbono y dos hidrógenos más que el etileno; por tanto, los alquenos forman otra serie homóloga con el mismo incremento que los alcanos: CH_2. La fórmula general para esta familia es C_nH_{2n}.

A medida que avanzamos en la serie de los alquenos, el número de estructuras isómeras para cada miembro aumenta aún más rápidamente que en el caso de la serie de los alcanos; además de las variaciones en los esqueletos carbonados, hay variaciones en la posición del doble enlace dentro de ellos, como también hay posibilidad de isomería geométrica.

Raras veces se usan nombres comunes, salvo para tres alquenos sencillos: *etileno, propileno* e *isobutileno*. Sin embargo, los diversos alquenos de un determinado número de carbonos suelen designarse colectivamente como *pentilenos (amilenos), hexilenos, heptilenos*, etcétera. [A veces, se encuentran alquenos denominados como derivados del etileno, por ejemplo, *tetrametiletileno* por $(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$.] La mayoria se designa por medio del sistema IUPAC, cuyas reglas son:

1. Selecciónese como estructura de referencia la cadena continua más larga *que contenga el doble enlace*; luego, considérese el compuesto como derivado de aquella estructura por reemplazo de hidrógenos por diversos grupos alquilo. La estructura matriz se conoce como *eteno, propeno, buteno, penteno*, y así sucesivamente, según sea su número de átomos de carbono; cada nombre se obtiene cambiando la terminación *-ano* del alcano correspondiente a **-eno**:

$H_2C{=}CH_2$	$CH_3{-}CH{=}CH_2$	$\overset{4}{C}H_3\overset{3}{C}H_2\overset{2}{C}H{=}\overset{1}{C}H_2$	$CH_3CH{=}CHCH_3$
Eteno	Propeno	1-Buteno	2-Buteno *(cis- o trans-)*



2-Metilpropeno — 3,3-Dimetil-1-buteno — 4-Metil-2-penteno *(cis- o trans-)*

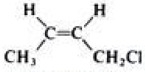
2. Indíquese la ubicación del doble enlace en la cadena matriz por medio de un número. Aunque el doble enlace abarca dos carbonos, fíjese su posición con el número correspondiente al *primer* carbono del doble enlace; la numeración de la cadena comienza desde el extremo más cercano al doble enlace: es decir, *1-buteno* y *2-buteno*.
3. Por medio de números, indíquense las posiciones de los grupos alquilo unidos a la cadena principal.

Cuando ha de especificarse un isómero geométrico, se añade un prefijo: ***cis-*** o ***trans-***, o **(*Z*)-** o **(*E*)-**.

Un alqueno que contiene halógeno generalmente recibe el nombre de **haloalqueno**, esto es, un alqueno que contiene halógeno como cadena. Hay dos grupos no saturados tan comunes que se les da un nombre especial: **vinilo**, $CH_2{=}CH{-}$, y **alilo**, $CH_2{=}CH{-}CH{-}CH_2{-}$.

$CH_2{=}CH{-}Cl$
Cloroeteno
Cloruro de vinilo

$CH_2{=}CH{-}CH_2Br$
3-Bromopropeno
Bromuro de alilo



(*Z*)-1-Cloro-2-buteno

7.9 Propiedades físicas

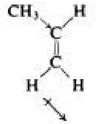
Como clase, los alquenos poseen propiedades físicas esencialmente iguales que las de los alcanos. Son insolubles en agua, pero bastante solubles en líquidos no polares, como benceno, éter, cloroformo o ligroína, y son menos densos que el agua. De la tabla 7.2 se desprende que el punto de ebullición aumenta con el número creciente de carbonos; como en el caso de los alcanos, el aumento del punto de ebullición es de 20 a 30 grados por cada carbono adicional, excepto para los homólogos muy pequeños. Las ramificaciones bajan el punto de ebullición. Una comparación de la tabla 7.2 con la 3.3 (Sec. 3.12) demuestra que el punto de ebullición de un alqueno es muy parecido al del alcano con un esqueleto carbonado correspondiente.

Al igual que los alcanos, los alquenos son, a lo sumo, sólo débilmente polares. Puesto que los electrones π muy sueltos del doble enlace se desplazan con facilidad, sus momentos dipolares son mayores que los de los alcanos; sin embargo, son pequeños: por ejemplo, comparemos los momentos dipolares del propileno y del 1-buteno, señalados más adelante, con el del cloruro de metilo, 1.83 D. La unión del grupo alquilo al carbono del doble enlace tiene una polaridad pequeña, cuya dirección se supone que es la indicada, es decir, con el

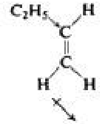
Tabla 7.2 ALQUENOS

Nombre	Fórmula	P.f., °C	P.e., °C	Densidad relativa (a 20 °C)
Etileno	$CH_2{=}CH_2$	−169	−102	
Propileno	$CH_2{=}CHCH_3$	−185	− 48	
1-Buteno	$CH_2{=}CHCH_2CH_3$		− 6.5	
1-Penteno	$CH_2{=}CH(CH_2)_2CH_3$		30	0.643
1-Hexeno	$CH_2{=}CH(CH_2)_3CH_3$	−138	63.5	.675
1-Hepteno	$CH_2{=}CH(CH_2)_4CH_3$	−119	93	.698
1-Octeno	$CH_2{=}CH(CH_2)_5CH_3$	−104	122.5	.716
1-Noneno	$CH_2{=}CH(CH_2)_6CH_3$		146	.731
1-Deceno	$CH_2{=}CH(CH_2)_7CH_3$	− 87	171	.743
cis-2-Buteno	*cis*-$CH_3CH{=}CHCH_3$	−139	4	
trans-2-Buteno	*trans*-$CH_3CH{=}CHCH_3$	−106	1	
Isobutileno	$CH_2{=}C(CH_3)_2$	−141	− 7	
cis-2-Penteno	*cis*-$CH_3CH{=}CHCH_2CH_3$	−151	37	.655
trans-2-Penteno	*trans*-$CH_3CH{=}CHCH_2CH_3$		36	.647
3-Metil-1-buteno	$CH_2{=}CHCH(CH_3)_2$	−135	25	.648
2-Metil-2-buteno	$CH_3CH{=}C(CH_3)_2$	−123	39	.660
2,3-Dimetil-2-buteno	$(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$	− 74	73	.705

alquilo desprendiendo electrones hacia el doble enlace. Puesto que esta polaridad no es anulada por una equivalente en dirección contraria, confiere a la molécula un momento dipolar neto.



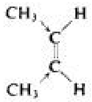
Propileno
$\mu = 0.35$ D



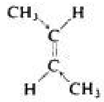
1-Buteno
$\mu = 0.37$ D

El *cis*-2-buteno, con dos grupos metilo a un lado de la molécula y dos hidrógenos al otro, debe exhibir un pequeño momento dipolar; por el contrario, en el *trans*-2-buteno, con un metilo y un hidrógeno a cada lado de su molécula, los momentos de enlace deben anularse. Aunque sus momentos dipolares no han sido medidos directamente, se refleja una pequeña polaridad en el punto de ebullición más alto del isómero *cis*.

Igual relación existe para muchos pares de isómeros geométricos. Por su mayor polaridad, generalmente el isómero *cis* es el de punto de ebullición más elevado de un par, y por su menor simetría, se acomoda más imperfectamente en el retículo cristalino, por lo que generalmente tiene el punto de fusión menor.



cis-2-Buteno
se supone un pequeño $\leftrightarrow$
p.e. +4 °C
p.f. −139 °C

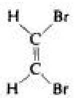


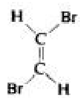
trans-2-Buteno
se supone $\mu = 0$
p.e. +1 °C
p.f. −106 °C

Las diferencias en polaridad, y en consecuencia en puntos de fusión y ebullición, son mayores para los alquenos que contienen elementos cuyas electronegatividades son muy distintas de la del carbono. Por ejemplo:













cis	*trans*	*cis*	*trans*	*cis*	*trans*
$\mu = 1.85$ D	$\mu = 0$	$\mu = 1.35$ D	$\mu = 0$	$\mu = 0.75$ D	$\mu = 0$
p.e. 60 °C	p.e. 48 °C	p.e. 110 °C	p.e. 108 °C	p.e. 188 °C	p.e. 192 °C
p.f. −80 °C	p.f. −50 °C	p.f. −53 °C	p.f. −6 °C	p.f. −6 °C	p.f. +72 °C

La relación entre configuración y puntos de ebullición o fusión es sólo una regla empírica para la que existen muchas excepciones (por ejemplo, los puntos de ebullición de los diyodoetenos). Por otra parte, la medición de los momentos dipolares frecuentemente permite determinar claramente si un isómero dado es *cis* o *trans*.

7.10 Fuente industrial

El petróleo y el gas natural proporcionan los alcanos que son la principal fuente primaria de productos orgánicos: sustancias en torno a las que se ha desarrollado una industria vastísima, y que utilizamos en laboratorio. Ahora bien, los alcanos propiamente dichos no se prestan a la conversión directa en diversos compuestos: son relativamente inertes, y las reacciones que pueden sufrir se realizan más o menos indiscriminadamente sobre la molécula para generar mezclas complejas.

Sin embargo, de los alcanos se obtienen, mediante el *cracking* en sus diversas formas (Sec. 3.31), ciertas sustancias más reactivas: los *hidrocarburos aromáticos* benceno, tolueno y los xilenos (Cap. 15); y los *alquenos* menores etileno, propileno y los butilenos. En último término, la mayoría de los productos aromáticos y alifáticos se obtiene de estos pocos compuestos más metano. El etileno, por ejemplo, es el compuesto orgánico de mayor consumo en la industria química —y se sitúa en quinto lugar entre todos, siendo superado solamente por el ácido sulfúrico, la cal, el amoniaco y el oxígeno.

Al contrario de los alcanos, los alquenos son muy reactivos, debido a su grupo funcional: el doble enlace carbono-carbono. (En realidad, los alcanos *no* poseen grupo funcional —o bien, si lo tienen, es —H, que se encuentra por todos lados en la molécula—.) Los alquenos no sólo sufren una amplia gama de reacciones, sino que, además, éstas ocurren en lugares bien definidos de la molécula: en el propio doble enlace o en ciertas posiciones que poseen una relación específica con respecto a aquél. Las condiciones en las que los alquenos reaccionan a escala industrial pueden, por razones prácticas y económicas, diferir ampliamente de las que se utilizan en laboratorio; sin embargo, en el análisis final, las reacciones que de hecho se realizan son las mismas que estudiaremos en el capitulo 8.

En el grado en que la biomasa renovable algún dia reemplace a la masa fósil, no renovable, como fuente primaria de productos químicos orgánicos, sin duda los alquenos continuarán teniendo un papel primordial. El etileno, por ejemplo, se forma con facilidad por deshidratación del etanol, el cual se produce por la fermentación de carbohidratos.

7.11 Preparación

Los alquenos no superiores a cuatro carbonos pueden obtenerse puros en la industria petrolera. Muestras de alquenos puros más complejos se deben preparar por métodos como los que describiremos más adelante.

La introducción de un doble enlace carbono-carbono en una molécula que sólo tiene enlaces simples supone necesariamente la **eliminación** de átomos o grupos de dos carbonos adyacentes:



Eliminación

En el proceso del *cracking* citado, por ejemplo, los dos átomos eliminados son hidrógeno:



Las reacciones de eliminación que se describen a continuación pueden utilizarse no sólo para obtener alquenos simples, sino también —lo que es mucho más importante— para suministrar los métodos generales más adecuados de introducir dobles enlaces carbono-carbono en todo tipo de molécula.

PREPARACION DE ALQUENOS

1. **Deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo.** Estudiada en las secciones 7.12 y 7.24



Facilidad de deshidrohalogenación de los halogenuros de alquilo
$3° > 2° > 1°$

Ejemplos:

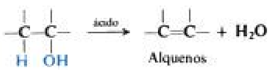
$$CH_3CH_2CH_2CH_2Cl \xrightarrow{KOH\ (alc)} CH_3CH_2CH{=}CH_2$$

Cloruro de *n*-butilo → 1-Buteno

$$CH_3CH_2CHClCH_3 \xrightarrow{KOH\ (alc)} CH_3CH{=}CHCH_3 + CH_3CH_2CH{=}CH_2$$

Cloruro de *sec*-butilo → 2-Buteno (*80%*) + 1-Buteno (*20%*)

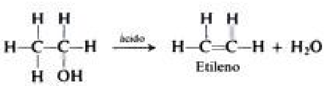
2. **Deshidratación de alcoholes.** Estudiada en la sección 7.25



Alcoholes

Facilidad de deshidratación de alcoholes
$3° > 2° > 1°$

Ejemplos:



Alcohol etílico

$$CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow{ácido} CH_3CH_2CH{=}CH_2 + CH_3CH{=}CHCH_3$$

Alcohol *n*-butílico → 1-Buteno + 2-Buteno (*Producto principal*)

CONT.

CONT.

$$CH_3CH_2{-}\underset{\displaystyle OH}{CH}{-}CH_3 \xrightarrow{\text{ácido}} CH_3CH{=}CHCH_3 + CH_3CH_2CH{=}CH_2$$

Alcohol *sec*-butílico — 2-Buteno (*Producto principal*) — 1-Buteno

3. **Deshalogenación de dihalogenuros vecinales.** Estudiada en la sección 7.11

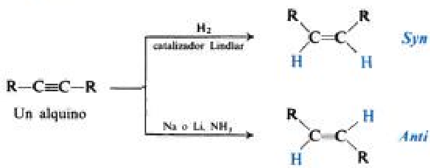


Ejemplo:

$$CH_3CHBrCHBrCH_3 \xrightarrow{Zn} CH_3CH{=}CHCH_3$$

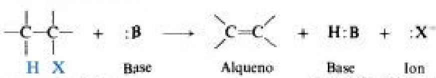
2,3-Dibromobutano — 2-Buteno

4. **Reducción de alquinos.** Estudiada en la sección 11.8



Los más importantes de estos métodos de preparación son —por su aplicabilidad más general— la *deshidrohalogenación de los halogenuros de alquilo*, promovida por una base,

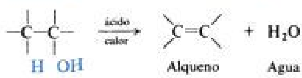
Deshidrohalogenación: eliminación 1,2 de HX



Halogenuro de alquilo — Base — Alqueno — Base protonada — Ion halogenuro

y la *deshidratación de alcoholes*, catalizada por un ácido.

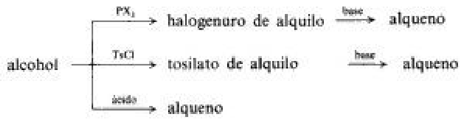
Deshidratación: eliminación 1,2 de H_2O



Alcohol — Alqueno — Agua

Lógicamente, los sulfonatos de alquilo sufren una eliminación, promovida por bases, muy similar a la deshidrohalogenación: lo que hay que decir sobre la deshidrohalogenación también es aplicable a esta reacción.

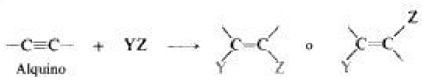
Ya vimos (Sec. 5.7) que los halogenuros y sulfonatos de alquilo se preparan casi siempre a partir de los alcoholes correspondientes, por lo que todos estos métodos involucran, en esencia, la preparación a partir de alcoholes; no obstante, la eliminación promovida por bases causa, generalmente, menos complicaciones, por lo que es a menudo el método preferido, a pesar del paso adicional en la secuencia.



Tanto la deshidrohalogenación como la deshidratación tienen el inconveniente de que pueden, donde la estructura lo permita, eliminar hidrógeno del carbono en cualquiera de los lados del carbono que tiene el —X o el —OH, lo que frecuentemente produce isómeros. Para asegurar que el doble enlace aparece sólo entre un par determinado de átomos de carbono, necesitamos un sustrato del que únicamente se pueda eliminar un par dado de sustituyentes —ninguno de ellos el omnipresente hidrógeno—, como en la *reacción de Wittig*, por ejemplo (Sec. 25.10).

La deshalogenación de dihalogenuros vecinos está muy limitada por el hecho de que esos dihalogenuros se preparan generalmente a partir de alquenos. Sin embargo, puede ser útil transformar un alqueno en un dihalogenuro mientras se realiza algún cambio en otra parte de la molécula, y después regenerar el alqueno al tratar el dihalogenuro con Zn; este procedimiento se conoce como *protección del doble enlace*.

Al igual que es posible generar un doble enlace carbono-carbono de uno simple por eliminación, también se puede generar por *adición* a partir de un enlace triple carbono-carbono.



Adición a un enlace triple

Dado que tal adición a menudo puede controlarse para producir un alqueno *cis* o *trans*, alqueno según se desee, los compuestos con enlace triple (los *alquinos*, Cap. 11) son intermediarios importantes en la síntesis de alquenos *cis* o *trans* estereoquímicamente puros.

Los intermediarios clave en las síntesis anteriores son alcoholes y alquinos. Como veremos, ambos tipos de compuestos son, a su vez, fácilmente accesibles partiendo de sustancias más simples. Combinando la química de los alquenos con la de los alcoholes y alquinos, obtendremos alquenos en una amplia variedad de formas y tamaños.

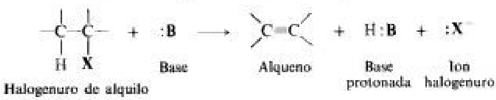
7.12 Deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo: eliminación 1,2

Cuando se trata bromuro de isopropilo con una solución alcohólica concentrada y caliente de una base fuerte, como el hidróxido de potasio, se obtiene propileno, bromuro de potasio y agua.

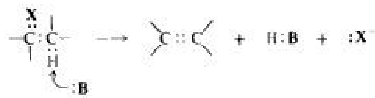
$$\underset{\text{Bromuro de isopropilo}}{CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_3} + KOH \xrightarrow[\text{calor}]{C_2H_5OH} \underset{\text{Propileno}}{CH_3CH{=}CH_2} + KBr + H_2O$$

Este es un ejemplo de **deshidrohalogenación**: *una eliminación* 1,2 *de los elementos de un halogenuro de hidrógeno.* La deshidrohalogenación implica la pérdida —eliminación— del átomo de halógeno y de uno de hidrógeno de un carbono adyacente al que pierde el halógeno. El reactivo requerido es una *base*, cuya función es extraer un hidrógeno en forma de protón. (La base :B puede ser neutra o tener una carga negativa, por ejemplo, H_2O o OH^-. Entonces, el ácido conjugado tendrá una carga positiva o será neutro, por ejemplo, H_3O^+ o H_2».)

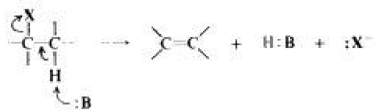
Deshidrohalogenación: eliminación 1,2 de HX



¿Cómo genera tal eliminación un doble enlace? Con independencia del mecanismo exacto, los productos de la reacción indican que debe suceder lo siguiente: el halógeno abandona la molécula como ion halogenuro, por lo que debe llevar consigo su par de electrones. El hidrógeno es extraído por la base como un protón, de modo que debe abandonar su par de electrones; éste es el par que queda disponible para formar el segundo enlace (el enlace π) entre los átomos de carbono.



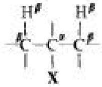
representada como



donde las flechas indican la dirección del desplazamiento de electrones

A estas alturas, lo que hemos ilustrado intenta ser sólo una especie de conteo de electrones, para mostrar los cambios en los enlaces —el movimiento de los electrones— que deben ocurrir. De hecho, representa un mecanismo específico —de hecho, el más común de ellos— en el que el proceso completo se desarrolla en una sola etapa, donde suceden simultáneamente las rupturas y formaciones de enlaces. Veremos, sin embargo, que hay otros mecanismos que debemos considerar: mecanismos en los que ocurren los mismos cambios, pero con diferente programación en el *tiempo*. Como en la sustitución nucleofílica y en muchas de las otras reacciones que estudiaremos, el tiempo es a menudo el punto crucial en que difieren los distintos mecanismos, y para establecerlo se reúne gran parte de la evidencia experimental.

A esto le hemos dado el nombre de eliminación *1,2*: para que se establezca el doble enlace, el hidrógeno debe proceder de un carbono adyacente al que tiene el halógeno. El carbono que tiene el halógeno se suele denominar carbono α (carbono *alfa*).



Todo carbono unido al α es un carbono β (*beta*), y sus hidrógenos también son hidrógenos β. *Por tanto, la eliminación implica la pérdida de un hidrógeno β.*

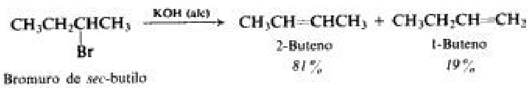
En algunos casos, la eliminación genera un solo alqueno,



$$CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow{\text{KOH (alc)}} CH_3CH_2CH{=}CH_2$$

Bromuro de *n*-propilo — 1-Buteno

y en otros, resulta una mezcla.



Para predecir qué productos se formarán en una reacción determinada, basta con examinar el sustrato. Podemos esperar la obtención de un alqueno correspondiente a la pérdida de *cualquiera* de los hidrógeno β *—pero ningún otro alqueno—*. El bromuro de *n*-butilo, por ejemplo, sólo puede perder hidrógeno del C-2,



de modo que da 1-buteno, solamente. El bromuro de *sec*-butilo, por otra parte, puede perder hidrógeno del C-1,



o del C-3,

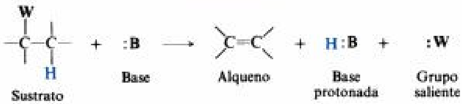


por lo que da 1- y 2-buteno. En donde pueden formarse ambos alquenos, el producto principal es el 2-buteno: este hecho se ajusta a un esquema general para la deshidrohalogenación, que trataremos más adelante (Sec. 7.20).

(Lo que acabamos de ver supone que no ha habido transposición, una suposición justificada por la deshidrohalogenación llevada a cabo en condiciones usuales: en soluciones alcohólicas concentradas de base fuerte. Aprenderemos a reconocer situaciones en las que las transposiciones son probables y a predecir también los productos de eliminación en aquellos casos.)

Con el estudio de la deshidrohalogenación aprenderemos bastante acerca de toda la clase de reacciones a la cual pertenece, y de la cual es típica: la **eliminación 1,2**.

Eliminación 1,2



Estas reacciones de eliminación se caracterizan por lo siguiente:

(a) El sustrato contiene un **grupo saliente**, un átomo o grupo que abandona la molécula, llevándose un par de electrones.
(b) En una posición *beta* con respecto al grupo saliente, el sustrato contiene un átomo o grupo —casi siempre es **hidrógeno**— que puede ser sacado por la base, dejando detrás su par de electrones.
(c) La reacción es provocada por la acción de una **base**.

La base es, típicamente, un anión fuertemente básico, como el hidróxido, o un alcóxido derivado de un alcohol (Sec. 5.5): etóxido, $C_2H_5O^-$; *t*-butóxido, $(CH_3)_3CO^-$; etc. Pero, a

veces, el propio disolvente, una sustancia neutra como un alcohol o agua, sirve de base, aunque considerablemente más débil.

Por conveniencia, particularmente para designar disolventes o reactivos, a menudo se abrevian los nombres de los grupos alquilo más sencillos: metilo, Me; etilo, Et; *n*-propilo, *n*-Pr; isopropilo, *i*-Pr; *t*-butilo, *t*-Bu. El metanol se convierte así en MeOH; el metóxido de sodio, en NaOMe; el ion metóxido, en MeO^-.

En la eliminación, un grupo saliente bueno es un anión o una molécula débilmente básicos, igual que en la sustitución nucleofílica —y por las mismas razones—. Como base débil, libera un protón con facilidad; como buen grupo saliente, libera carbono fácilmente (Sec. 5.9). En la deshidrohalogenación, el grupo saliente es un ion halogenuro muy poco básico; no es accidental que los halogenuros de alquilo sean sustratos importantes, tanto en la sustitución nucleofílica como en la eliminación.

Tampoco es mera coincidencia que pueden utilizarse las mismas alternativas para halogenuros de alquilo en ambas clases de reacción —otros sustratos capaces de liberar aniones débilmente básicos—. Entre estos últimos, los más importantes son los *tosilatos*, que vimos en la sección 5.9, y sus allegados, otros sulfonatos.

[La similitud de los sustratos en la sustitución nucleofílica y en la eliminación, combinada con el hecho de que tanto los nucleófilos, como las bases son reactivos ricos en electrones —de hecho, a menudo son el *mismo* reactivo—, puede conducir a problemas: siempre hay la posibilidad de *competencia* entre ambas reacciones (Sec. 7.24).]

Pues bien, ¿qué mecanismo, o mecanismos, sigue la deshidrohalogenación? Por el solo examen de las estructuras de los reactivos y productos hemos llegado a ciertas conclusiones sobre lo que sucede durante la reacción: se rompen los enlaces carbono-halógeno y carbono-hidrógeno; se forman los enlaces π y base-hidrógeno. No obstante, esta descripción aún dista mucho de ser un mecanismo. Se rompen y forman enlaces, y debemos plantear la pregunta: ¿Cómo dependen del *tiempo* todas estas rupturas y formaciones de enlaces? ¿Suceden todas al mismo tiempo o una tras otra? Y, si es una después de otra, ¿cuál ocurre primero?

En lo que concierne a la dependencia del tiempo, hay varias posibilidades, cada una de ellas correspondiente a un mecanismo diferente. En las secciones siguientes usaremos la prueba experimental —la colección de los *hechos*— para establecer cuál de estos mecanismos en un determinado conjunto de condiciones sigue realmente la eliminación. Sin embargo, veamos primero cuáles son estos posibles mecanismos, para comprender mejor el significado de cada uno de los hechos que se presentan. Debemos tener en cuenta que más importante que lo estudiado acerca de la eliminación es conocer en profundidad algo de los métodos utilizados para descubrir lo que sucede en una reacción química.

7.13 Cinética de la deshidrohalogenación. Dualidad del mecanismo

La teoría de las reacciones de eliminación se desarrolló de una forma notablemente similar a la de la sustitución nucleofílica (Sec. 5.12). Otra vez en la década de 1930, se planteó una teoría amplia de la reacción, y nuevamente se debió a Hughes e Ingold. También en este caso propusieron dos mecanismos que difieren en su molecularidad. Mucho de lo que trataremos

más adelante se basa en el trabajo realizado desde sus proposiciones iniciales y en la labor de otros investigadores. Este trabajo posterior ha conducido a refinamientos de la teoria, y nos ha proporcionado una visión más detallada de lo que sucede; sin embargo, en lo esencial, se ha ajustado notablemente bien al esquema que desarrollan Hughes e Ingold.

Comencemos nuestro estudio donde lo hicieron Hughes e Ingold: con la *cinética* de la eliminación. Tal como se realiza corrientemente, con una solución concentrada de una base fuerte, la deshidrohalogenación *sigue una cinética de segundo orden:* esto es, la velocidad de formación del alqueno depende de la concentración de dos sustancias: el halogenuro de alquilo y la base. Esta reacción de segundo orden se observa para todas las clases de halogenuros de alquilo.

$$\text{velocidad} = k[\text{RX}][:\text{B}]$$

Pues bien, si se procede con una serie de sustratos, de 1° a 2° a 3°, y si se reduce la fuerza o la concentración de la base, aparece un segundo tipo de comportamiento: *cinética de primer orden*. La velocidad de la eliminación depende sólo de la concentración del halogenuro de alquilo y es independiente de la concentración de la base.

$$\text{velocidad} = k[\text{RX}]$$

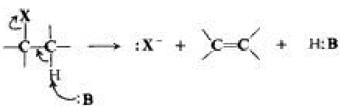
En general, esta reacción de primer orden solamente se encuentra en sustratos secundarios y terciarios, y en soluciones donde la base es débil o se halla en concentración baja.

Para explicar estos dos tipos de comportamiento cinético, Ingold y Hughes propusieron que la eliminación, al igual que la sustitución nucleofílica, puede proceder por dos mecanismos distintos. Por razones que mencionaremos luego, estos mecanismos se denominan **E2** y **E1**.

7.14 Mecanismo E2

Para la reacción que procede mediante una cinética de segundo orden, Ingold y Hughes propusieron el **mecanismo E2**. La reacción implica *un solo paso*: la base arranca un protón del carbono; de modo simultáneo se aleja un ion halogenuro y se forma el enlace doble. El halógeno se lleva consigo su par de electrones, y el hidrógeno deja el suyo atrás, para que se forme el doble enlace. Como ya dijimos, éstos son los cambios electrónicos que deben ocurrir en la deshidrohalogenación; lo que caracteriza a este mecanismo específico, es que todo sucede simultáneamente, en una sola etapa, mediante un solo estado de transición.

E2
Eliminación bimolecular



En este estado de transición se están rompiendo dos enlaces: C—H y C—X. ¿De dónde procede la energía para estas rupturas? Como es usual, procede de *la formación de enlaces*:

formación del enlace entre el protón y la base, y formación del enlace π. (Aun cuando es más débil que el enlace σ, el π proporciona unas 70 kcal/mol.)

Consideremos lo que sucede cuando la base comienza a alejar el protón de la molécula. El carbono β, armado con el par de electrones abandonado por el protón que se aleja, comienza a formar un enlace con el carbono α: un segundo enlace, el π. A medida que comienza a formarse este último, se inicia la ruptura carbono-halógeno: la formación del enlace π ayuda a suplir la energía para romper el enlace carbono-halógeno. El halógeno está siendo *empujado hacia afuera* en lo que, desde el punto de vista del carbono α, es una especie de ataque nucleofílico, no muy distinto de una reacción S_N2. (Volveremos sobre este punto en la Sec. 9.7.)

El mecanismo descrito fue propuesto para la eliminación de segundo orden. La cinética de segundo orden es exactamente, por supuesto, lo que debe esperarse para una reacción que procede por el mecanismo E2. El paso determinante de la velocidad —la *única* etapa—

$$\text{velocidad} = k[\text{RX}][:\text{B}]$$

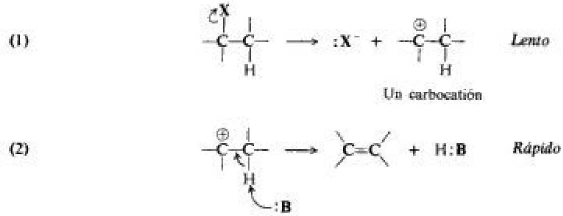
Reacción E2
Cinética de segundo orden

implica una reacción entre una molécula de halogenuro de alquilo y otra de una base, y su velocidad es proporcional a la concentración de los reactivos. Este mecanismo se denominó E2, esto es, *eliminación bimolecular*, porque en el paso que determina la velocidad, dos moléculas sufren cambios en su covalencia.

7.15 Mecanismo E1

Para la reacción que procede con cinética de primer orden, Hughes e Ingold propusieron el **mecanismo E1**. En éste, los cambios electrónicos —la ruptura y formación de enlaces— son los mismos que en E2, pero en este caso no suceden simultánea, sino sucesivamente. Mientras que E2 implica un solo paso, E1 involucra dos. En el paso (1) el sustrato sufre una heterólisis lenta para formar un ion halogenuro y un carbocatión. En el paso (2) el carbocatión pierde rápidamente un protón, que pasa a la base, y genera el alqueno.

E1
Eliminación unimolecular



Reconocemos que el paso (1) es idéntico al primer paso en S_N1. En la segunda etapa de este último se combina el carbocatión con un nucleófilo para producir un compuesto de sustitución; en el paso (2) de E1, el carbocatión reacciona con la base para dar el producto de la eliminación.

Aquí, como siempre, las reacciones de los carbocationes tienen un final común: *proporcionan un par de electrones para completar el octeto del carbono deficiente en electrones.* En la S_N1, estos electrones son un par no compartido del nucleófilo; en E1, se trata de un par compartido originalmente con el protón que queda disponible —mediante la formación de un enlace π— por la salida del protón.

Basados en el paso (2), podemos agregar otra reacción a nuestra lista de la sección 5.23. **Un carbocatión puede**:

(a) combinarse con un nucleófilo;
(b) transponerse a un carbocatión más estable;
(c) eliminar un protón para generar un alqueno.

Esta lista seguirá creciendo (Sec. 8.16).

La reacción E1 sigue una cinética de primer orden, igual que la S_N1, y por exactamente la misma razón. La velocidad global de la reacción queda determinada solamente por la primera etapa que es lenta. Salvo por las numerosas moléculas de disolvente necesarias, este paso *determinante de la velocidad* sólo implica al sustrato, y su velocidad sólo depende de la concentración de aquél. La velocidad de una reacción E1 es independiente de la concentración de la base, porque la reacción *cuya velocidad estamos midiendo* no implica base.

$$\text{velocidad} = k[\text{RX}]$$

Reacción E1
Cinética de primer orden

Nuevamente, la velocidad de la información de los carbocationes es la que determina la rapidez de una reacción. Una vez formados, los carbocationes reaccionan rápidamente para generar producto; en este caso, el alqueno.

Este mecanismo se denominó E1, esto es, *eliminación unimolecular*, porque en el paso determinante de la velocidad, sólo una molécula, el sustrato, sufre un cambio de covalencia.

7.16 Evidencia para el mecanismo E2. Ausencia de transposición

Veamos ahora las pruebas que indican cuál de estos mecanismos se sigue realmente en un conjunto particular de condiciones. Comencemos con el tipo de sistema ya descrito: la deshidrohalogenación con una solución alcohólica concentrada de una base fuerte. En tales condiciones, la reacción sigue una cinética de segundo orden.

Las reacciones de eliminación que

(a) *siguen una cinética de segundo orden,*

también:

(b) *no van acompañadas de transposiciones;*
(c) *presentan un efecto isotópico de hidrógeno importante;*
(d) *no van acompañadas de intercambio de hidrógeno, y*
(e) *presentan un efecto elemento grande.*

El mecanismo consistente con estos hechos es el E2, por lo que es generalmente aceptado para la reacción de segundo orden. Es el más importante de los mecanismos descritos, puesto que es la ruta principal seguida, no sólo por la deshidrohalogenación, sino por las eliminaciones 1,2 en general. Veamos cada una de las evidencias: cómo sostienen el mecanismo E2 y cómo ayudan a descartar las alternativas.

En primer lugar, estas reacciones (a) *siguen una cinética de segundo orden*. Ya vimos (Sec. 7.14) que esto es consecuente con el mecanismo E2. *No* lo es con el E1, que debe llevar a una cinética de primer orden.

A continuación, estas eliminaciones de segundo orden (b) *no van acompañadas de transposiciones*. También este hecho concuerda con el mecanismo E2, cuyo paso único sencillamente no ofrece oportunidades para una transposición. A igual que la cinética, este hecho es inconsistente con el E1, puesto que los carbocationes, como ya sabemos, son muy propensos a la transposición (Sec. 5.23).

7.17 Evidencia para el mecanismo E2. Efectos isotópicos

Llegamos ahora a la tercera evidencia para el mecanismo E2. Estas eliminaciones de segundo orden (c) *presentan un efecto isotópico de hidrógeno importante*. Para comprender lo que esto significa, debemos aprender primero lo que es un efecto isotópico y lo que significa en general.

Por definición, los diferentes isótopos de un mismo elemento tienen la misma configuración electrónica y, por consiguiente, propiedades químicas similares. Esta similitud es el fundamento de la técnica de los trazadores isotópicos (Sec. 3.29): un isótopo hace lo mismo prácticamente que otro, pero puede ser detectado en una secuencia química por su radiactividad o por su masa inusual.

Puesto que los isótopos tienen, también por definición, masas diferentes, sus propiedades químicas *no son idénticas*: las mismas reacciones se producen a una velocidad algo diferente (o, para reacciones reversibles, con posiciones de equilibrio distintas). *Una diferencia en velocidad (o en posición de equilibrio) debida a la presencia de un isótopo distinto en el sistema de la reacción se llama* **efecto isotópico**.

Consideraciones teóricas que no podemos tratar, apoyadas por muchas observaciones experimentales, conducen a la conclusión siguiente: *si un átomo determinado se halla menos firmemente unido en el estado de transición de una reacción que en el reactivo, la reacción que implica al isótopo más pesado de dicho átomo procederá más lentamente*. Los isótopos del hidrógeno son los que tienen proporcionalmente la mayor diferencia másica: el deuterio (D) es dos veces más pesado que el protio (H), y el tritio (T), tres veces; lo que se traduce en que los efectos isotópicos del hidrógeno son más intensos, más fáciles de medir, y —debido a la importancia especial del hidrógeno en la química orgánica— más estudiados. (Si el lector duda de la importancia del hidrógeno, le bastará con observar la estructura de prácticamente todos los compuestos orgánicos de este libro.)

Un tipo de reacción en la que el átomo está menos firmemente unido en el estado de transición que en el reactivo, es un proceso donde se está rompiendo un enlace con ese átomo. Los efectos isotópicos debidos a la ruptura de un enlace con el átomo isotópico se conocen como *efectos isotópicos primarios*, que, en general, son los mayores que pueden observarse para un conjunto determinado de isótopos.

En este libro nos ocuparemos de **efectos isotópicos primarios de hidrógeno**, que equivalen a lo siguiente: *Un enlace de protio (H) se rompe más rápidamente que uno de deuterio (D)*. Para muchas reacciones de este tipo,

(1) $$-\mathrm{C}-\mathrm{H} + \mathrm{Z} \xrightarrow{k^{\mathrm{H}}} [-\mathrm{C}\cdots\mathrm{H}\cdots\mathrm{Z}] \longrightarrow -\mathrm{C} + \mathrm{H}-\mathrm{Z}$$

(2) $$-\mathrm{C}-\mathrm{D} + \mathrm{Z} \xrightarrow{k^{\mathrm{D}}} [-\mathrm{C}\cdots\mathrm{D}\cdots\mathrm{Z}] \longrightarrow -\mathrm{C} + \mathrm{D}-\mathrm{Z}$$

en las que se separa hidrógeno como átomo, ion positivo o negativo, se han observado efectos isotópicos de deuterio (k^H/k^D) hasta en el intervalo de 5 a 8 (a temperatura ambiente); esto es, la reacción es de 5 a 8 veces más rápida para el hidrógeno ordinario que para el deuterio. (Los efectos isotópicos del tritio, k^H/k^t, son casi dos veces mayores que los del deuterio.)

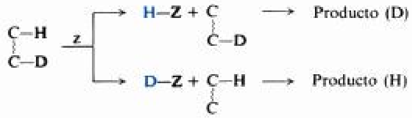
Estas diferencias de velocidad se pueden medir de diversas maneras. En algunos casos se puede medir directamente la velocidad de cada reacción individual (1) y (2) y comparar las constantes de velocidad k^H y k^D. Sin embargo, a menudo es más factible el empleo de nuestro conocido método de competencia (Sec. 3.22) en cualquiera de sus dos formas.

En la competencia *intermolecular* compite una mezcla de reactivos marcados y no marcados por una cantidad limitada de un reactivo, de modo que las reacciones (1) y (2) suceden en una misma mezcla; luego, medimos las cantidades relativas de H—Z y D—Z que se producen. (A veces se emplean cantidades mayores del reactivo Z y se determinan las cantidades relativas *no consumidas* de los dos reactivos, el ordinario y el marcado; predominará el menos reactivo, por haber sido consumido más lentamente. La velocidad relativa de cada reacción puede calcularse sin mayor dificultad.)

En la competencia *intramolecular* se emplea un solo reactivo que contiene varias posiciones equivalentes, algunas marcadas y otras no:

(3)

(4)



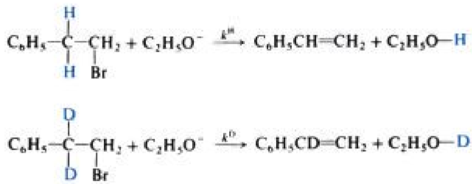
Luego es posible determinar bien las cantidades relativas de H—Z y D—Z, o bien las cantidades relativas del producto que contiene D, formado por la reacción (3), y del que contiene H, obtenido de la reacción (4).

La presencia —o *ausencia*— de un efecto isotópico para una reacción en particular puede tener una importancia enorme para el químico orgánico. Como primer ejemplo de la utilización de este concepto, volvamos a nuestro tema original, la evidencia que apoya el mecanismo E2.

Estudiemos el halogenuro de alquilo sustituido, bromuro de 2-feniletilo, $C_6H_5CH_2CH_2Br$. El grupo *fenilo*, $—C_6H_5$, se deriva del compuesto aromático *benceno*, C_6H_6. (A menudo se representa el grupo fenilo por —Ph.) Cuando se encuentra unido a un halogenuro de alquilo, este grupo ejerce ciertos efectos sobre las reacciones del halogenuro, incluyendo la eliminación: destacaremos estos efectos a medida que nos encontremos con ellos, y los trataremos más adelante (Cap. 15). Pero por el momento sólo es necesario saber que el grupo $—C_6H_5$ mismo es inerte frente a los reactivos que ocasionan la eliminación, de modo que puede considerársele sólo como un sustituyente más.

Se preparó bromuro de 2-feniletilo marcado, $C_6H_5CD_2CH_2Br$. Este compuesto contiene deuterio en ambas posiciones β, las posiciones en las cuales debe perderse hidrógeno en una eliminación. Se determinó la constante de velocidad (k^D) para su deshidrobromación

mediante etóxido de sodio, y se la comparó con la constante (k^H) para la reacción del bromuro de 2-feniletilo ordinario (sin marcar) en iguales condiciones. Se halló que $k^H/k^D = 7$, es decir, el compuesto que contiene protio reacciona *siete veces más rápido* que el que contiene deuterio. Vimos que un efecto isotópico de esta magnitud es lo que se espera para la ruptura de un enlace carbono-hidrógeno.



$$k^H/k^D = 7$$

Ahora bien, ¿qué tiene de significativa aquí la existencia de un efecto isotópico? No es que esté indicando la ruptura de un enlace carbono-hidrógeno β, puesto que esto ya lo sabemos, por los productos de la reacción. Lo significativo es que indica la ruptura de un enlace carbono-hidrógeno *β en un paso determinante de la velocidad*.

Este hecho es, por supuesto, consistente con el mecanismo E2: se rompe un enlace carbono-hidrógeno β en el único paso (y por consiguiente determinante de la velocidad).

Para poder apreciar la importancia de esto, consideremos lo que sería de esperar de una reacción que procediera para el mecanismo E1. También en este caso se deshace un enlace carbono-hidrógeno β, y se perdería más rápidamente protio que deuterio —pero del carbocatión, en el segundo paso, el rápido, cuya velocidad no tiene ningún efecto sobre la reacción total—; la velocidad queda determinada por la primera etapa, la formación del carbocatión, que no involucra la ruptura de un enlace carbono-hidrógeno. (Habría un efecto isotópico sobre este primer paso, pero sería secundario, mucho menor que el primario observado para la reacción E2.) La velocidad global de la reacción E1, medida por la desaparición del sustrato, no indicaría ningún efecto isotópico primario.

7.18 Evidencia para el mecanismo E2. Ausencia de intercambio de hidrógeno

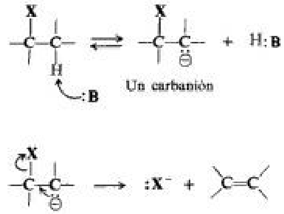
Los hechos (a), (b) y (c) son, exactamente, lo que esperaríamos para el mecanismo E2. El paso determinante de la velocidad (el *único* paso), en el cual se rompe un enlace carbono-hidrógeno y no existe la oportunidad para que ocurran transposiciones, implica la reacción entre una molécula de halogenuro de alquilo y una de base. Estos tres hechos, en particular, eliminan un mecanismo de carbocationes (E1) para la eliminación de segundo orden.

Hasta este momento solamente hemos considerado dos mecanismos para la deshidrohalogenación, uno, (E2), en el que halógeno e hidrógeno abandonan el sustrato al mismo tiempo, y otro, (E1), en el que sale primero el halógeno. Existe una tercera posibilidad razonable, un mecanismo en el que se va primero el hidrógeno: el *mecanismo del carbanión*.

Tal mecanismo tiene dos pasos, en el (1), el sustrato pierde un protón por acción de la base para generar una partícula con carga negativa: un *carbanión*. En el paso (2), este carbanión pierde un ion halogenuro para dar el alqueno.

(1)

(2)

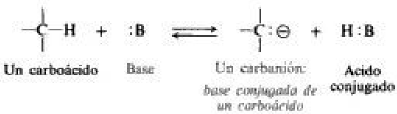


Eliminación mediante un carbanión

Se observa raras veces

El paso (1) es una reacción ácido-base en el sentido de Lowry-Brønsted, en el que el sustrato actúa como un ácido. *Puesto que el protón ácido está unido a un carbono, el sustrato se denomina* **carboácido**, el cual, como la mayoría de ellos, es extremadamente débil.

Los productos del paso (1) son el ácido conjugado de la base —por ejemplo, agua, de la base, ion hidróxido— y la base conjugada del carboácido, un carbanión. *Un* **carbanión** *es la base conjugada de un carboácido.*



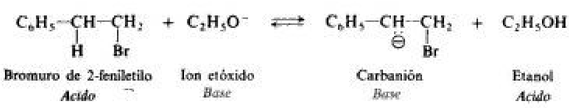
(La eliminación mediante carbaniones a menudo se denomina E1Bc, *eliminación unimolecular* de la *base conjugada.*)

Al igual que el mecanismo E2, el del carbanión es congruente con los hechos (a), (b) y (c). Se han desarrollado experimentos para distinguir entre estas dos posibilidades; en ellos se empleó deuterio como marca, esta vez no para probar la acción de efectos isotópicos, sino simplemente como trazador, para probar un eventual *intercambio de hidrógeno.* Veamos cómo opera esta idea.

Consideremos la deshidrohalogenación del bromuro de 2-feniletilo, $C_6H_5CH_2CH_2Br$. (Se eligió este sustrato porque, como veremos (Sec. 15.17), el grupo fenilo debería favorecer

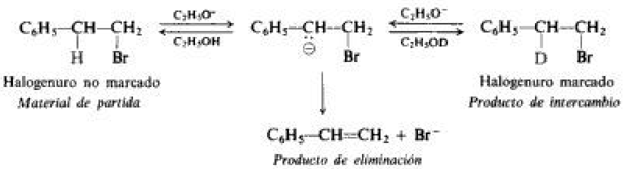
$$\underset{\text{Bromuro de 2-feniletilo}}{C_6H_5CH_2CH_2Br} \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa} \underset{\text{Feniletileno}}{C_6H_5CH{=}CH_2}$$

notablemente la formación de carbaniones.) La deshidrohalogenación se llevó a cabo con etóxido de sodio, C_2H_5ONa, en solución de etanol. La formación de carbaniones implicaría la conversión de la base, el ion etóxido, en su ácido conjugado, el etanol, que es el disolvente.



Pues bien, en el experimento real, el sustrato fue bromuro de 2-feniletilo ordinario (sin marca), y el disolvente fue etanol *marcado*, C_2H_5OD. Consideremos lo que sucedería, si se formaran carbaniones —y se formaran reversiblemente—. Para regenerar material de

partida, la mayoría de ellos recuperaría hidrógeno muchas veces, antes de perder un ion halogenuro para dar el alqueno. Y la recuperación de este hidrógeno vendría *del disolvente*, el ácido conjugado de la base y, de hecho, el único ácido que puede encontrarse de acidez apreciable. Pero casi todas las moléculas de disolvente son C_2H_5OD, y no C_2H_5OH; de este modo, el carbanión casi con certeza ganaría en esta reversión un *deuterón*, en vez de un protón.



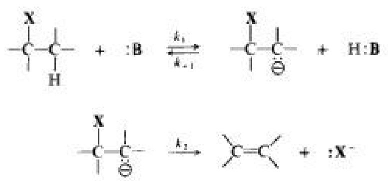
Se permitió que la reacción procediera hasta la conversión de aproximadamente la mitad del sustrato en alqueno. Luego, se interrumpió y se recuperó el bromuro de 2-feniletilo no consumido. El análisis espectrométrico de masas demostró *ausencia de deuterio*. Experimentos similares con otros sistemas han dado resultados semejantes. Las reacciones de eliminación de segundo orden típicas (d) *no van acompañadas de intercambio de hidrógeno*.

De esta manera, el hecho (d) descarta el mecanismo con formación reversible de carbaniones. Concuerda, así pues, con el mecanismo E2, que no da oportunidad para intercambio de hidrógeno.

7.19 Evidencia para el mecanismo E2. El efecto elemento

Estas eliminaciones de segundo orden (e) *presentan un efecto elemento grande*.

Observemos una vez más los dos pasos del mecanismo carbaniónico. La ausencia del intercambio de hidrógeno tratado antes no descarta del todo tal mecanismo: simplemente indica que, *si se forman* carbaniones, lo hacen *irreversiblemente*; o sea, pierden iones halogenuro mucho más rápido de lo que recobran protones. Esto es, k_2 tendría que ser mucho mayor que k_{-1}.

(1)  *Lento*

(2) *Rápido*

$k_2 \gg k_{-1}$ *Carbaniones formados irreversiblemente*

De ser así, el paso (1) sería determinante de la velocidad y la velocidad del paso (2) no tendría ningún efecto sobre la velocidad total de la reacción —como en una reacción S_N1

o E1—. Según sean las condiciones, el paso (2) podría ser más rápido o más lento, pero realmente esto no importa: el paso (1) formaría un cuello de botella, y su velocidad determinaría lo rápida que es la eliminación.

En esta altura de nuestro análisis nos hemos quedado con dos mecanismos posibles para la eliminación de segundo orden: el E2 y el carbaniónico, cuya etapa determinante de la velocidad es la formación del carbanión. Para elegir entre ambos, debemos reconocer esta diferencia crucial: en la etapa que determina la velocidad de E2, se está rompiendo el enlace carbono-halógeno, que no es el caso en el mecanismo carbaniónico. La facilidad de la ruptura del enlace carbono-halógeno debería, por tanto, afectar a la velocidad de la eliminación de E2, pero no a la del mecanismo carbaniónico (irreversible).

Ahora, para establecer si un enlace determinado se está rompiendo o no en la etapa determinante de la velocidad, podríamos considerar la búsqueda de un efecto isotópico, como se hizo en el estudio de la ruptura del enlace carbono-hidrógeno (Sec. 7.17), tarea más difícil ahora. No estamos tratando con la pérdida de hidrógeno, cuyos isótopos difieren dos y tres veces en masa, sino con la pérdida de elementos más pesados, como el cloro, cuyos isótopos sólo difieren en un porcentaje pequeño, con las diferencias correspondientemente pequeñas en la facilidad de ruptura de los enlaces.

Joseph Bunnett (Universidad de California, Santa Cruz) ha señalado, al referirse a este punto, que existe evidencia de lo que él denominó el *efecto elemento* desde hace muchos años.

Las energías de disociación heterolítica de enlaces (Tabla 1.3, Sec. 1.14) indican que la fuerza de los enlaces carbono-halógeno sigue la secuencia

Energía de disociación heterolítica de enlace $\qquad$ R—F > R—Cl > R—Br > R—I

En las reacciones S_N2 y S_N1 el enlace carbono-halógeno se rompe en el paso determinante de la velocidad. Por otra parte, la reactividad en la sustitución nucleofílica sigue la secuencia,

Reactividad en S_N2 o S_N1 $\qquad$ R—I > R—Br > R—Cl > R—F

en que la velocidad de la reacción refleja la facilidad de ruptura del enlace carbono-halógeno. Aquí, las diferencias en velocidad son importantes; por ejemplo, los bromuros de alquilo reaccionan de 25 a 50 veces más velozmente que los cloruros correspondientes. De hecho, los efectos elemento son mucho mayores que los isotópicos observados para la ruptura de uniones con protio y deuterio; como *debe* ser, por cierto, en consideración a las diferencias mucho más grandes en energías de enlace.

Ahora bien, en estas reacciones de eliminación las reactividades de los halogenuros de alquilo siguen la misma secuencia que para la sustitución.

Reactividad en E2 $\qquad$ R—I > R—Br > R—Cl > R—F

y con efectos elemento de la misma magnitud aproximada: los bromuros de alquilo reaccionan entre 40 y 60 veces más velozmente que los cloruros y —para comparar el intervalo completo de la reactividad— los yoduros lo hacen por encima de 25 000 veces más rápido que los fluoruros. Por esta razón, la velocidad de ruptura del enlace carbono-halógeno *afecta* a la velocidad global de la eliminación.

De hecho, se han medido efectos isotópicos de grupos salientes para eliminaciones que resultaron ser de magnitud consecuente con una ruptura de enlace considerable en el estado de transición.

Por consiguiente, sólo el mecanismo E2 se ajusta a todos los hechos, por lo que es generalmente aceptado como la vía principal de la mayoría de las eliminaciones 1,2.

7.20 Reacción E2: orientación y reactividad

Hasta ahora hemos tratado la evidencia de que la deshidrohalogenación procede mediante el mecanismo E2. Veamos algunas otras caracteristicas.

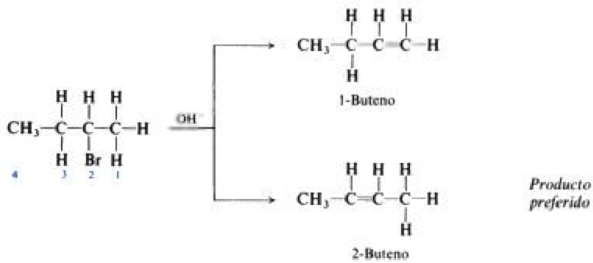
Dijimos (Sec. 7.12) que la deshidrohalogenación da a menudo una mezcla de alquenos isómeros. ¿Qué isómero predominará en tal caso? El análisis de muchas reacciones ha indicado que por lo general predomina uno, y que es posible predecir cuál será —esto es, predecir la *orientación* de la eliminación— basándonos en la estructura molecular.

$$CH_3CH_2CHBrCH_3 \xrightarrow{\text{KOH (alc)}} \underset{81\%}{CH_3CH{=}CHCH_3} + \underset{19\%}{CH_3CH_2CH{=}CH_2}$$

$$CH_3CH_2CH_2CHBrCH_3 \xrightarrow{\text{KOH (alc)}} \underset{71\%}{CH_3CH_2CH{=}CHCH_3} + \underset{29\%}{CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2}$$

$$CH_3CH_2\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}BrCH_3 \xrightarrow{\text{KOH (alc)}} \underset{71\%}{CH_3CH{=}\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}CH_3} + \underset{29\%}{CH_3CH_2\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}{=}CH_2}$$

Por ejemplo, tomemos, el bromuro de *sec*-butilo. El ataque por medio de una base a cualquiera de los hidrógenos β (los del C-1) puede llevar a la formación de 1-buteno; el ataque a cualquiera de los hidrógenos β (del C-3) puede dar origen al 2-buteno. Apreciamos que el producto preferido es el 2-buteno, *a pesar* del factor de probabilidad 3:2 que opera en su contra.

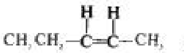


Si concentramos nuestra atención en el alqueno que se está formando en lugar de hacerlo en el hidrógeno que se pierde, observaremos lo siguiente: el producto preferido, 2-buteno, es un alqueno *di*sustituido, mientras que 1-butano es *mono*sustituido; es decir, en el 2-buteno hay dos grupos alquilo (dos grupos CH_3) ligados a los carbonos del doble enlace, mientras que en el 1-buteno sólo hay uno (C_2H_5).



Alqueno *di*sustituido — Alqueno *mono*sustituido

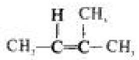
En otros ejemplos observamos que se prefiere un alqueno disustituido a uno monosustituido, y uno con tres sustituyentes, a uno con dos.



preferido en lugar de

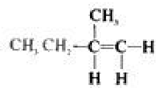


Alqueno *di*sustituido — Alqueno *mono*sustituido



Alqueno *tri*sustituido

preferido en lugar de



Alqueno *di*sustituido

Estos forman parte de una norma que observó por primera vez el químico ruso Alexander Saytzeff (Universidad de Kazan), quien formuló en 1875 una «regla» que puede resumirse así: *el producto preferido en una deshidrohalogenación es el alqueno que tiene el número mayor de grupos alquilo ligados a los carbonos con doble enlace.*

Ahora bien, la deshidrohalogenación es una reacción irreversible, de modo que, una vez más, la orientación queda determinada por la velocidad relativa de reacciones que compiten. Partiendo del bromuro de *sec*-butilo, se obtiene más 2- que 1-buteno, porque el primero se forma más velozmente que el segundo. El alqueno con el número más grande de grupos alquilo es el producto de preferencia, porque se genera con mayor velocidad que los alquenos alternativos. La regla de Saytzeff proporciona así una secuencia que indica la velocidad relativa de formación de alquenos.

Facilidad de formación de alquenos

$$R_2C{=}CR_2 > R_2C{=}CHR > R_2C{=}CH_2,\ RCH{=}CHR > RCH{=}CH_2$$

En la sección 8.4 descubriremos pruebas de que la estabilidad de los alquenos se ciñe exactamente a la misma secuencia.

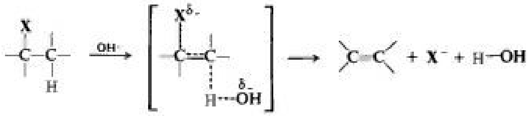
Estabilidad de alquenos

$$R_2C{=}CR_2 > R_2C{=}CHR > R_2C{=}CH_2,\ RCH{=}CHR > RCH{=}CH_2 > CH_2{=}CH_2$$

Partiendo de esto, podemos reformular la **regla de Saytzeff** para que exprese lo siguiente: **en la deshidrohalogenación, cuanto más estable es un alqueno, más velozmente se generará**. La formación predominante del isómero más estable se llama **orientación de Saytzeff**.

De esta forma, la regla es de utilidad más general, puesto que se aplica a casos en que la estabilidad de los alquenos se determina por características estructurales distintas de los sustituyentes alquílicos (Secs. 10.12 y 15.19). Además, esta formulación conduce directamente al factor que de hecho opera.

Consideremos el estado de transición para la reacción E2. Los enlaces del hidrógeno y del grupo saliente están parcialmente rotos, mientras que el doble enlace está parcialmente formado. Por tanto, el estado de transición adquiere un *carácter de alqueno* considerable.



Estado de transición:
doble enlace parcialmente formado

Los factores que estabilizan el alqueno —en este caso, grupos alquilo— también estabilizan el alqueno incipiente en el estado de transición. Disminuye la E_{act}, y el alqueno se genera más velozmente. Una vez más, como en la formación de radicales libres y de carbocationes, el carácter de producto del estado de transición es un factor importante en la determinación de su estabilidad, y por consiguiente, de su velocidad de reacción.

Sin embargo, el carácter de alqueno del estado de transición no es el único factor que opera en la eliminación; de donde resulta que la orientación no es siempre Saytzeff. Esto se cumple especialmente cuando están involucrados sustratos distintos de halogenuros o sulfonatos de alquilo. En la sección 27.6 estudiaremos otro tipo de orientación, la de *Hofmann*, además de los factores que la provocan. Reconoceremos que la orientación en la eliminación es el resultado neto de la operación de varios factores —que a menudo se oponen— y que la orientación de Saytzeff, que por lo general se observa para las eliminaciones en halogenuros y sulfonatos de alquilo, refleja un estado de transición en el cual domina un factor: la estabilidad del alqueno.

La estabilidad del alqueno no sólo fija la *orientación* de la deshidrohalogenación, sino que también es un factor importante en la determinación de la *reactividad* de un halogenuro de alquilo en la eliminación, como se muestra más adelante, por ejemplo, para la reacción con etóxido de sodio en etanol a 55 °C. Vemos que, incluso después de considerar el número de hidrógenos β, la velocidad relativa *por hidrógeno* aumenta con la mayor sustitución del alqueno.

Sustrato	⟶	*Producto*	*Velocidad relativa*	*Velocidad relativa por* H
CH_3CH_2Br	⟶	$CH_2{=}CH_2$	1.0	1.0
$CH_3CH_2CH_2Br$	⟶	$CH_3CH{=}CH_2$	3.3	5.0
$CH_3CHBrCH_3$	⟶	$CH_3CH{=}CH_2$	9.4	4.7
$(CH_3)_3CBr$	⟶	$(CH_3)_2C{=}CH_2$	120	40

Por definición, a medida que uno procede en la serie de halogenuros de alquilo de 1° a 2° a 3°, la estructura se vuelve más ramificada en el carbono portador del halógeno. Esta ramificación creciente arroja dos resultados: proporciona un número mayor de hidrógenos β para el ataque mediante una base y, en consecuencia, un factor de probabilidad más favorable para la eliminación, y además conduce a un alqueno más ramificado, más estable y, por consiguiente, a un estado de transición más estable y a una E_{act} más baja. Como resultado de esta combinación de factores, **en una deshidrohalogenación E2 el orden de reactividad de los halogenuros de alquilo es**

Reactividad de RX en E2 $3° > 2° > 1°$

No obstante, podemos profundizar aún más en el análisis de la estructura de los sustratos. Un sustrato puede ser de la misma clase que otro, y sin embargo, dar un alqueno

más ramificado, y, en general, esperamos que sea más reactivo. Usualmente, esto es cierto, aunque el número de hidrógenos β sea menor; donde ambos factores se oponen, la estabilidad del alqueno tiende a pesar más que el factor de probabilidad.

En el capítulo 9 examinaremos un aspecto más de la reacción E2: su *estereoquímica* (Sec. 9.7).

7.21 Evidencia para el mecanismo E1

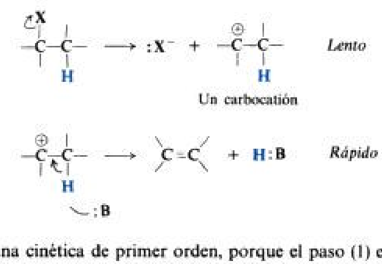
Hasta este momento se ha puesto énfasis en E2, el mecanismo que Hughes e Ingold propusieron para la deshidrohalogenación con una cinética de segundo orden. Sin embargo, la deshidrohalogenación también puede proceder con cinética de primer orden. Para esta reacción, Ingold y Hughes propusieron otro mecanismo, el E1.

Vimos que este mecanismo implica dos pasos (Sec. 7.15): una heterólisis lenta del halogenuro de alquilo (paso 1) para generar el carbocatión, que pierde rápidamente un protón que va a la base (paso 2) para dar el alqueno.

E1
Eliminación unimolecular

(1)

(2)



La reacción E1 sigue una cinética de primer orden, porque el paso (1) es determinante de la velocidad, y la velocidad de este paso depende sólo de la concentración [sustrato]. La velocidad total es independiente de la [base], puesto que no entra en la reacción hasta el segundo paso, el rápido.

$$\text{velocidad} = k[\text{RX}]$$

Reacción E1
Cinética de primer orden

Pero consideremos una situación en la que es el propio disolvente el que lleva a cabo la eliminación, en lugar de una base agregada: digamos, mediante etanol. Según indica la

cinética, la reacción *podría* estar ocurriendo por el mecanismo E2, en el que el disolvente estaría extrayendo un protón en el paso único, determinante de la velocidad. Sin embargo, la

$$R-X \xrightarrow{EtOH} \text{alqueno} + HX$$

cinética no revelaría esto: la concentración del disolvente no varía durante la reacción, por lo que observaríamos una cinética de primer orden —una cinética de *seudo*primer orden, pero imposible de distinguir de la primer orden verdadero—. (La constante de velocidad observada, k_{obs}, sería de hecho una constante de velocidad verdadera, *multiplicada* por la concentración del disolvente.) La situación es análoga a la de la solvólisis (Sec. 6.9); de hecho, en condiciones solvóticas se sigue más comúnmente el mecanismo E1. Por razones obvias, en esta situación se necesita otro tipo de evidencia.

$$\text{velocidad} = k[RX][EtOH] = k_{obs}[RX]$$

donde

$$k_{obs} = k[EtOH]$$

Pues bien, aparte de la cinética, ¿cuál es la evidencia para el mecanismo E1? Las reacciones de eliminación que

(a) *siguen una cinética de primer orden,*

también

(b) *no van acompañadas de un efecto isotópico primario de hidrógeno;*
(c) presentan el mismo *efecto de la estructura sobre la reactividad* que las reacciones S_N1, y
(d) *van acompañadas de transposiciones,* donde la estructura lo permite.

Examinemos cada uno de estos puntos.

Estas reacciones de primer orden (b) *no van acompañadas de un efecto isotópico primario de hidrógeno.* Vimos que tal efecto sólo es de esperar en una eliminación, donde el enlace carbono hidrógeno-*β se rompe en el paso determinante de la velocidad* (Sec. 7.17). Se espera en E2, con su único paso. Se advierte un efecto isotópico primario grande en las eliminaciones de segundo orden. No se espera observarlas en E1, donde se pierde el protón en el segundo paso, rápido (véase Sec. 7.15). Esta es la razón por la que no se contempla un efecto isotópico primario en las eliminaciones de primer orden.

Luego, las eliminaciones de primer orden (c) presentan el mismo *efecto de la estructura sobre la reactividad* que las reacciones S_N1. Para comprender esta evidencia, debemos recordar algo que ya hemos reconocido antes (Sec. 7.15): que E1 implica *exactamente el mismo primer paso* que S_N1.

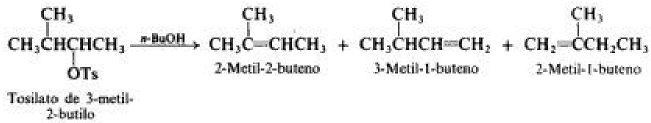
Puesto que este primer paso es el que determina la velocidad, se deduce que el orden de reactividad de los halogenuros de alquilo en E1 debe ser el mismo que en S_N1. Experimentalmente, se ha demostrado que esto es así.

Reactividad en E1 $3° > 2° > 1°$

La reactividad en E1, como en S_N1, se determina por la velocidad de la formación del carbocatión; y esto depende, como ya vimos (Sec. 5.22), de la estabilidad del último.

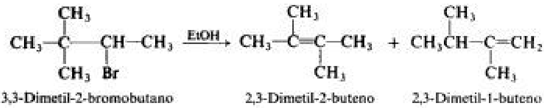
Donde la estructura lo permite, estas eliminaciones de primer orden *van acompañadas de transposiciones.* Nuevamente volvemos al hecho de que el primer paso es el mismo que para S_N1. Por generarse carbocationes en esta primera etapa, se deduce que E1 debería ser

susceptible de transposiciones, y exactamente del mismo tipo de aquellas que son características de S_N1 (Sec. 5.23). Esto también se confirma experimentalmente. El doble enlace aparece en lugares remotos con respecto al carbono que estaba unido al grupo saliente:



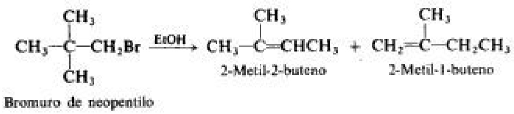
Tosilato de 3-metil-2-butilo → 2-Metil-2-buteno + 3-Metil-1-buteno + 2-Metil-1-buteno

A veces se modifica el esqueleto carbonado:



3,3-Dimetil-2-bromobutano → 2,3-Dimetil-2-buteno + 2,3-Dimetil-1-buteno

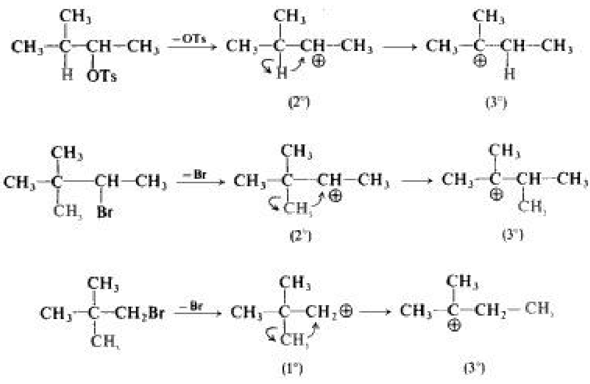
Los alquenos se obtienen incluso de sustratos que no contienen hidrógeno β:



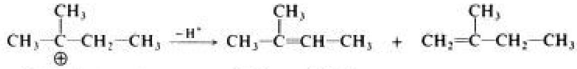
Bromuro de neopentilo → 2-Metil-2-buteno + 2-Metil-1-buteno

En cada caso, es evidente que si efectivamente el alqueno se forma de un carbocatión, *éste no es el mismo que se generó inicialmente del sustrato.* Y, por supuesto, no lo es.

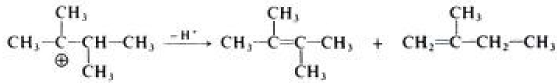
En cada uno de estos ejemplos, el carbocatión inicialmente formado se puede transponer mediante un desplazamiento 1,2 para dar otro más estable. Como dijimos para las reacciones S_N1 (Sec. 5.23), cuando esto *puede* suceder, *sucede*:



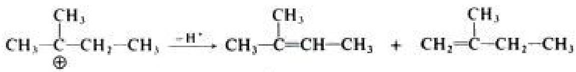
Este nuevo carbocatión es el que pierde el protón —de una manera directa desde una posición β— para dar origen a los alquenos «inesperados».



Catión transpuesto — *Producto principal*



Catión transpuesto — *Producto principal*

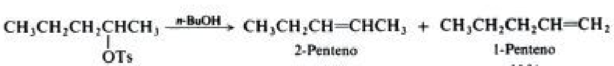


Catión transpuesto — *Producto principal*

A partir de esto comenzamos a entender el esquema de transposiciones dado por

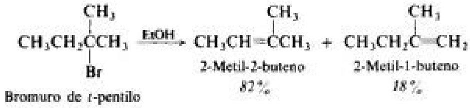
7.22 Reacción E1: orientación

La eliminación por E1 muestra una fuerte orientación de Saytzeff; esto es, cuando puede generarse más de un alqueno, el producto preferido es el más ramificado —el *más estable*—. Así, un alqueno disustituido es preferido a uno monosustituido,



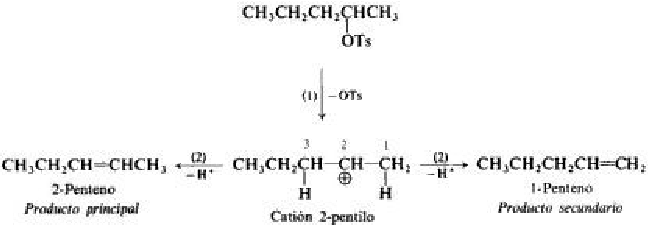
Tosilato de 2-pentilo — 2-Penteno *89%* — 1-Penteno *11%*

y uno trisustituido es preferido a uno disustituido.



¿Cómo explicamos este tipo de orientación? En otras reacciones estudiadas, la orientación y reactividad iban emparejadas. Ambas están determinadas por velocidades de reacción relativas, y *en el mismo paso*: digamos, separación de un hidrógeno por un átomo de cloro, o formación de un doble enlace mediante una pérdida concertada de un protón y del grupo saliente.

Sin embargo, en E1 encontramos una diferencia. La orientación y la reactividad siguen estando determinadas por la velocidad relativa de reacciones —pero *en etapas diferentes*—. La velocidad de reacción del sustrato está determinada por la velocidad del paso (1). No obstante, el alqueno producido está determinado por el protón β que se pierde más rápidamente por el carbocatión en el paso (2). El catión 2-pentilo, por ejemplo, puede perder un protón del C-3 para generar 2-penteno, o del C-1 para dar 1-penteno. Hay competencia, obteniéndose más 2-penteno, porque éste se forma más rápidamente.



Examinemos el estado de transición para este paso determinante del producto. El enlace carbono-hidrógeno está parcialmente roto, y el doble enlace está parcialmente formado.



El estado de transición adquiere *carácter alquénico*. Como en E2, aquellos factores que estabilizan al alqueno, también lo harán con el alqueno incipiente en el estado de transición. Se rebaja E_{act}, y el alqueno se forma con mayor velocidad.

Cuando ocurre una transposición en E1, predecimos de cualquier manera una orientación de Saytzeff; sin embargo, debemos considerar ahora la pérdida de protones β, no sólo de los cationes formados inicialmente, sino también de los transpuestos.

7.23 Eliminación: E2 contra E1

¿Cómo podemos anticipar que E2 o E1 es el mecanismo que probablemente operará en un conjunto determinado de condiciones?

En primer lugar, observemos el efecto de la naturaleza del grupo alquilo del sustrato. Al proceder a lo largo de la secuencia 1°, 2°, 3°, aumenta la reactividad en ambos mecanismos, aunque por razones diferentes, la reactividad por E2 aumenta principalmente porque se forman los alquenos más ramificados, los más estables. La reactividad por E1 aumenta debido a la mayor estabilidad de los carbocationes que se forman en el paso determinante de la velocidad. En consecuencia, no podemos anticipar un desplazamiento abrupto en el mecanismo por cambios simples en el grupo alquilo, excepto para sustratos primarios, donde es muy difícil formar siquiera carbocationes.

Pero si nos ocupamos de la función del otro reactivo, la base, encontramos una diferencia notable entre ambos mecanismos: en el E2, la base participa en el paso determinante de la velocidad; en el E1, en cambio, no lo hace. [Ya hemos estudiado una competencia análoga (Sec. 5.24) entre un mecanismo bimolecular (S_N2) y uno monomolecular (S_N1). Por esto, lo que sigue no será una sorpresa.]

La velocidad de E2 depende de la *concentración* de la base, pero no la de E1. La velocidad de E2 depende de la *naturaleza* de la base: una base más fuerte extrae más rápidamente un protón del sustrato. La velocidad de E1 es independiente de la naturaleza de la base; más fuerte o más débil, la base espera hasta que se formado el carbocatión.

Por tanto, para un sustrato determinado, cuanto mayor sea concentración o la fuerza de una base, más se favorece E2 sobre E1. En las condiciones utilizan típicamente para llevar a cabo una deshidrohalogenación —una solución de una base—, la eliminación sigue el mecanismo E2. En general, el se encuentra sólo con sustratos secundarios o terciarios, y en soluciones donde la tiene una concentración baja o débil; por lo general, donde la base es el disolvente.

7.24 Eliminación contra sustitución

Hemos dicho que los sustratos de uso más corriente para una eliminación 1,2 promovida por bases, son halogenuros y sulfonatos de alquilo. Estos compuestos son los mismos que actúan como sustratos en las sustituciones nucleofílicas, y por una buena razón: ambas reacciones precisan sustratos con buenos grupos salientes. Además, los reactivos requeridos para ambos

tipos de reacciones, bases y nucleófilos, son similares; de hecho, a menudo son los mismos reactivos. Estos reactivos son ricos en electrones; las bases son nucleofílicas, y los nucleófilos, básicos. Resulta, por tanto, que, al menos en principio, casi siempre habrá *competencia* entre sustitución y eliminación.

Consideremos primero las reacciones bimoleculares S_N2 y E2. Dichas reacciones resultan del ataque al sustrato por medio de un reactivo :Z. Actuando como nucleófilo, ataca un carbono para llevar a cabo una sustitución; actuando como base, ataca un hidrógeno para realizar una eliminación.



E2 contra S_N2

Entre sustratos, hemos visto que el orden de reactividad es 3° > 2° > 1° en E2. Para S_N2, recordemos que el orden es el opuesto (Sec. 5.15). Al proceder a lo largo de la serie 1°, 2°, 3°, aumenta, por tanto, la reactividad por E2, y disminuye por S_N2.

Aumenta la eliminación →

RX = 1° 2° 3°

← Aumenta la sustitución

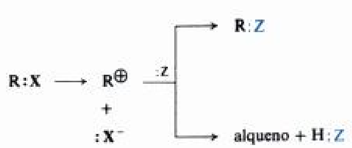
Eliminación (E2) contra Sustitución (S_N2)

Los sustratos primarios son más lentos en la eliminación y más rápidos en la sustitución; los terciarios son más rápidos en la eliminación y más lentos en la sustitución. *Cuando la sustitución y eliminación bimoleculares son reacciones que compiten, crece la proporción de eliminación a medida que la estructura del sustrato se modifica de primaria a secundaria, y de ésta, a terciaria.* Muchos sustratos terciarios producen en estas condiciones casi exclusivamente alquenos.

La naturaleza del grupo alquilo es, quizás, el factor principal que influye en la competencia entre S_N2 y E2, pero hay otros. Muchos nucleófilos, como el ion hidróxido, son bases fuertes, de modo que la eliminación compite fuertemente con la sustitución. No obstante, existen algunos reactivos que son buenos nucleófilos, pero bases relativamente débiles, y con ellos tiende a favorecerse la sustitución.

Un disolvente menos polar tiende a favorecer la eliminación, lo mismo que hace una temperatura más elevada. Por eso, el KOH alcohólico caliente es el reactivo clásico para la deshidrohalogenación; una temperatura más baja y la presencia de agua, más polar, en el disolvente tienden a incrementar la proporción del producto de la sustitución: el alcohol.

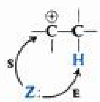
Tratemos ahora la competencia entre las reacciones unimoleculares, S_N1 y E1. Como vimos, las dos tienen el mismo primer paso, la heterólisis para la formación del carbocatión. En la segunda etapa se bifurca la vía de la reacción: una rama conduce a la sustitución, y la otra, a la eliminación.



S_N1

E1

En este segundo paso hay un ataque por el reactivo nucleofílico, reactivo básico :Z, que típicamente es el disolvente. Esta vez, el ataque no va dirigido al propio sustrato, sino al carbocatión. El ataque sobre carbono causa sustitución; el ataque sobre hidrógeno causa eliminación.



E1 contra S_N1

Ahora bien, las proporciones de los productos obtenidos —cuánto producto de sustitución y cuánto alqueno— están determinadas por la velocidad relativa de estos segundos pasos alternativos. Como ya hemos visto (Sec. 7.22), la velocidad con que el carbocatión pierde un protón depende de la estabilidad del alqueno que se está formando —para alquenos simples, lo ramificado que estén—. Por tanto, la velocidad de la eliminación de un carbocatión sigue la secuencia $3° > 2° > 1°$. Es de esperar que la velocidad de la sustitución —la combinación con un nucleófilo— siga la secuencia inversa, $1° > 2° > 3°$, donde el menos estable es el de vida más breve. (De hecho, como hemos visto en la Sección 6.9, incluso la heterólisis de sustratos secundarios generalmente implica la ayuda nucleofílica del disolvente. El catión formado tiene en la parte de atrás una molécula de disolvente; hasta cierto punto, la sustitución nucleofílica ya ha comenzado.)

Los hechos concuerdan con nuestro análisis: en las reacciones unimoleculares, los sustratos terciarios dan la proporción más elevada de eliminación. Por ejemplo, en etanol acuoso a 80 °C, el bromuro de *t*-butilo da 19 % del alqueno, mientras que el bromuro de isopropilo sólo da 5 %.

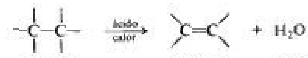
Por tanto, nos enfrentamos a lo siguiente: cuando queremos el producto de una reacción de sustitución, la eliminación es un estorbo que debe ser evitado, pero no siempre puede lograrse. Con algunos nucleófilos, resulta que sólo es posible lograr un rendimiento aceptable con sustratos primarios, y posiblemente y que los terciarios dan virtualmente eliminación pura. Pero si queremos un alqueno, todos los medios de lograr la eliminación, para lo cual generalmente intentamos la reacción hacia la eliminación bimolecular: utilizamos un disolvente de polaridad y una concentración elevada de una base fuerte.

7.25 Deshidratación de alcoholes

Hasta aquí hemos estudiado el tipo de eliminación 1,2 promovido por una *base*. Analicemos ahora una eliminación 1,2 que es catalizada por un *ácido*: la *deshidratación de alcoholes*. A pesar del cambio drástico en las condiciones de reacción, veremos que la deshidratación no es muy distinta de la eliminación ya tratada.

Un alcohol se convierte en un alqueno por **deshidratación**: *la eliminación de una molécula de agua.*

Deshidratación: eliminación 1,2 de H_2O



Alcohol — Alqueno — Agua

La deshidratación requiere la presencia de un ácido y calor. En general, se puede proceder por dos métodos: (a) calentando el alcohol con ácido sulfúrico o fosfórico, y (b) haciendo pasar el vapor del alcohol sobre un catalizador, normalmente alúmina (Al_2O_3), a temperaturas elevadas. (La alúmina funciona como un ácido, como un ácido de Lewis o, por medio de grupos —OH en su superficie, como un ácido de Lowry-Brønsted.)

La facilidad de deshidratación de los distintos tipos de alcoholes difiere mucho, siendo el orden de reactividades

Facilidad de deshidratación de alcoholes $\qquad 3° > 2° > 1°$

Los siguientes ejemplos ilustran cómo afectan estas diferencias de reactividad a las condiciones experimentales de la deshidratación. (Ciertos alcoholes terciarios son tan propensos a la deshidratación que sólo son destilables si se toman precauciones para proteger el sistema de los vapores ácidos presentes en un laboratorio común.)

$$\underset{\text{Alcohol etílico}}{CH_3CH_2OH} \xrightarrow[170\,°C]{95\%\ H_2SO_4} \underset{\text{Etileno}}{CH_2{=}CH_2}$$

$$\underset{\text{Alcohol } n\text{-butílico}}{CH_3CH_2CH_2CH_2OH} \xrightarrow[140\,°C]{75\%\ H_2SO_4} \underset{\substack{\text{2-Buteno} \\ \textit{Producto principal}}}{CH_3CH{=}CHCH_3}$$

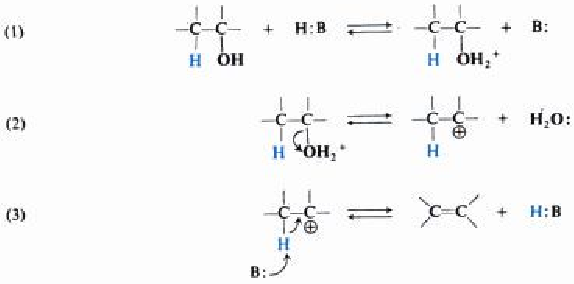
$$\underset{\text{Alcohol } sec\text{-butílico}}{CH_3CH_2CHOHCH_3} \xrightarrow[100\,°C]{60\%\ H_2SO_4} \underset{\substack{\text{2-Buteno} \\ \textit{Producto principal}}}{CH_3CH{=}CHCH_3}$$



Alcohol *t*-butílico — Isobutileno

Para la deshidratación de alcoholes secundarios y terciarios, generalmente se acepta el siguiente mecanismo. El paso (1) es una reacción ácido-base rápida entre el alcohol y el ácido catalizador que da el alcohol protonado y la base conjugada del ácido. En el paso (2), el alcohol protonado sufre una heterólisis para generar el carbocatión y agua. En el paso (3), el carbocatión cede un protón a la base para dar el alqueno.

Deshidratación



En los pasos (2) y (3) de este mecanismo reconocemos una especie de eliminación E1 con el alcohol protonado como sustrato. El paso (1), es sencillamente el preludio rápido y reversible que produce el verdadero sustrato.

Veamos los hechos de la deshidratación e intentemos explicar por medio de este mecanismo.

La deshidratación es catalizada por ácidos. Se necesita un ácido para convertir el alcohol en la especie protonada que puede sufrir la heterólisis para perder la molécula de agua débilmente básica. En ausencia de ácido, la heterólisis requeriría la pérdida del ion hidróxido fuertemente básico: un proceso que, como ya hemos visto (Sec. 5.25), es tan difícil que raras veces, si alguna, sucede. El ácido transforma el pésimo grupo saliente, —OH, en uno excelente, $—OH_2^+$.

Dijimos que la deshidrohalogenación es *promovida* por bases: la reacción consume base, por lo que debe estar presente en cantidades molares. Decimos que la deshidratación es *catalizada* por ácidos; no se consume ácido y, para los alcoholes más reactivos, sólo se necesita la presencia de vestigios. Este hecho concuerda con el mecanismo: el ácido utilizado en el paso (1) es regenerado en el (3). Como ejemplo, tomemos la deshidratación en ácido sulfúrico acuoso. El ion hidronio, H_3O^+, es el ácido H:B; la base conjugada :**B** es agua. En el paso (1), el H_3O^+ pierde un protón para formar H_2O; en el paso (3), H_2O es la base que recibe un protón del carbocatión, y al hacerlo se reconvierte en H_3O^+.

Observamos aquí una similitud fundamental entre deshidratación y deshidrohalogenación. Una vez protonado el alcohol, lo que requiere un medio ácido, una base desempeña su papel esencial acostumbrado en la eliminación absorbiendo un protón.

La deshidratación es reversible. Al contrario de lo que ocurre con una eliminación 1,2 promovida por una base, ésta es reversible. Como veremos más adelante, un ácido cataliza la hidratación de alquenos para dar alcoholes. De acuerdo con esto, se muestra cada paso del mecanismo como reversible. En condiciones de deshidratación, el alqueno, que es bastante volátil, generalmente se desprende de la mezcla de reacción, por lo que el equilibrio (3) es desplazado hacia la derecha y, en consecuencia, toda la secuencia de reacciones es forzada hacia la eliminación.

Ahora bien, de acuerdo con el **principio de la reversibilidad microscópica**, una reacción y su inversa recorren exactamente el mismo camino, pero en direcciones opuestas. (El paso más bajo en una cordillera por un lado, también es el más bajo por el otro.) Partiendo de esto, la deshidratación de alcoholes debe involucrar exactamente los mismos pasos —pero al revés— que la hidratación de alquenos. Por tanto, toda evidendia reunida acerca del mecanismo de la hidración —y hay bastante (Secs. 8.9 a 8.12)—, se suma a nuestra comprensión del mecanismo de deshidratación.

Hemos visto que el **orden de reactividad de los alcoholes** frente a la deshidratación es

Facilidad de deshidratación de alcoholes $3° > 2° > 1°$

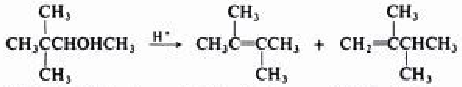
Hay evidencia (alguna procedente del estudio de la hidratación) de que la velocidad de la deshidratación depende del paso (2), la formación del carbocatión, y del (3), su pérdida de un protón. Los alcoholes terciarios se deshidratan más rápido que los otros, porque forman los carbocationes más estables, que una vez formados, estos cationes dan los alquenos más estables.

En consecuencia, en un sentido estricto, la deshidratación no es una reacción E1 del alcohol protonado. En una eliminación E1 verdadera, la velocidad de la reacción depende únicamente del paso de la heterólisis, ya que todo carbocatión generado pasa de inmediato a producto; esto es, la pérdida de un protón es mucho más veloz que la regeneración del sustrato. Este no es nuestro caso: los carbocationes se forman reversiblemente a partir del alcohol protonado y, de vez en cuando, uno de ellos pierde un protón para dar un alqueno.

Donde lo permite la estructura del grupo alquilo, **hay transposición**, que sigue el esquema observado para la deshidrohalogenación E1 (Sec. 7.21). Por ejemplo:



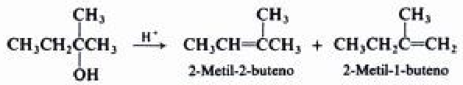
2-Metil-1-butanol — 2-Metil-2-buteno *Producto principal* — 2-Metil-1-buteno



3,3-Dimetil-2-butanol — 2,3-Dimetil-2-buteno (*Producto principal*) — 2,3-Dimetil-1-buteno

En cada caso, podemos explicar los productos de la forma usual: el carbocatión formado inicialmente se transpone a otro más estable. Los alquenos obtenidos son aquéllos que se generan por la pérdida de un protón por este carbocatión transpuesto y por el ion original.

La orientación es fuertemente Saytzeff. Donde puede generarse más de un alqueno, el producto preferido es el más estable. Por ejemplo:



Alcohol *t*-pentílico — 2-Metil-2-buteno (*Producto principal*) — 2-Metil-1-buteno

(Obsérvense otra vez los ejemplos de transposición dados antes.) Desde luego, esto es lo que cabe esperar de la pérdida de un protón por un carbocatión, como vimos de la sección 7.22.

Interviene aquí otro nuevo factor. Puesto que la deshidratación es reversible, la composición del producto no refleja necesariamente qué alqueno se forma más rápidamente, sino, dependiendo de lo mucho que la reacción se acerca al equilibrio, qué alqueno es más estable. Como sabemos, sin embargo, el alqueno más estable *es* el generalmente se forma más rápido. En cualquier caso, la orientación está de acuerdo con el mecanismo, y las predicciones que hacemos en cuanto a la orientación, con toda probabilidad son buenas.

Hemos mencionado que los alcoholes secundarios y terciarios reaccionan por este mecanismo carbocatiónico. Los alcoholes primarios presentan un problema especial. Vimos (Sec. 5.22) que los carbocationes primarios se forman difícilmente. No obstante, la deshidratación de alcoholes primarios produce transposiciones, tan características de las reacciones carbocatiónicas. Por ejemplo:

$$\underset{\text{Alcohol } n\text{-butílico}}{CH_3CH_2CH_2CH_2OH} \xrightarrow[\text{calor}]{H^+} \underset{\substack{\text{2-Buteno} \\ \textit{Producto principal}}}{CH_3CH{=}CHCH_3}$$

Hay varias explicaciones posibles para lo anterior. Puede ser que, en el ácido concentrado empleado para deshidratar alcoholes primarios, se *genere* un catión primario —fuertemente obstruido, pero capaz de transponerse—. Puede ser que para estos sustratos la deshidratación sea una reacción E2 del alcohol protonado, en cuyo caso, los alquenos transpuestos no resultan de la transposición de un catión primario, sino de la *reversibilidad* de la deshidratación. (Véase Problema 8.6, Sec. 8.12.)

En la deshidratación observamos otra vez el papel vital que desempeña la protonación del grupo —OH: la transformación de un grupo saliente pésimo en otro excelente. En la reacción de alcoholes con halogenuros de hidrógeno (Sec. 5.25), esta transformación posibilita la sustitución nucleofílica; aquí, permite la eliminación.

En la deshidratación, el alcohol protonado reacciona, en la mayoría de los casos, por la vía carbocatiónica, como en E1; por otra parte, los halogenuros de alquilo generalmente siguen E2. Encontramos la misma situación en la sustitución nucleofílica (Sec. 5.25), y la explicación aquí es esencialmente la misma. Para deshidratarse, un alcohol debe protonarse, por lo que se requiere un medio ácido. En la eliminación E2 necesitamos una base bastante fuerte para atacar el sustrato sin tener que esperar que éste se disocie a carbocationes. Pero una base fuerte y un medio ácido son, por supuesto, incompatibles: toda base más fuerte que el propio alcohol se protonaría a expensas del alcohol. Por tanto, la deshidratación sigue generalmente la vía de los carbocationes forzada a tener lugar en ausencia de una base fuerte. Puesto que los alcoholes son los precursores usuales de los halogenuros y sulfonatos de alquilo, todas las eliminaciones de este capítulo son, en cierto sentido, ilustraciones de un mismo punto: la transformación del —OH en un grupo saliente mejor, que se logra con una conversión a halogenuro o sulfonato de alquilo. Lo mismo ocurre con la protonación; es simple, pero tiene su valor; estamos limitados en nuestra elección del reactivo clave: la base.

PROBLEMAS

1. Dése la fórmula estructural de:

(a) 3,6-dimetil-1-octeno
(b) 3-cloropropeno
(c) 2,4,4-trimetil-2-penteno
(d) *trans*-3,4-dimetil-3-hexeno
(e) (*Z*)-3-cloro-4-metil-3-hexeno
(f) (*E*)-1-deutero-2-cloropropeno
(g) (*R*)-3-bromo-1-buteno
(h) (*S*)-*trans*-4-metil-2-hexeno

2. Dibújese la fórmula estructural y dése el nombre IUPAC de:

(a) isobutileno
(b) *cis*-$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH_3$
(c) $(CH_3)_3CCH{=}CH_2$
(d) *trans*-$(CH_3)_2CHCH{=}CHCH(CH_3)_2$
(e) $(CH_3)_2CHCH_2CH{=}C(CH_3)_2$
(f) $(CH_3CH_2)_2C{=}CH_2$

3. Indíquese cuáles de los siguientes compuestos presentan isomería geométrica (*cis-trans*); dibújese las estructuras isómeras y especifíquese cada una como *Z* o *E*.

(a) 1-buteno
(b) 2-buteno
(c) 1,1-dicloroeteno
(d) 1,2-dicloroeteno
(e) 2-metil-2-buteno
(f) 1-penteno
(g) 2-penteno
(h) 1-cloropropeno
(i) 1-cloro-2-metil-2-buteno
(j) 4-etil-3-metil-3-hexeno
(k) 2,4-hexadieno ($CH_3CH{=}CHCH{=}CHCH_3$)

4. Sin considerar la isomería geométrica, hay 13 hexilenos (C_6H_{12}) isómeros. (a) Dibújese la estructura y dése el nombre IUPAC de cada uno. (b) Indíquese cuál de ellos presenta isomería geométrica; escríbanse las estructuras isómeras y especifíquese cada una como *Z* o *E*. (c) Uno de los hexilenos es quiral; ¿cuál? Dibújense las estructuras de los enantiómeros y especifíquese cada una como *R* o *S*.

5. ¿En cuáles de las siguientes propiedades será diferente el *cis*-3-hexeno del *trans*-3-hexeno?

(a) p.e.
(b) p.f.
(c) adsorción sobre alúmina
(d) espectro infrarrojo
(e) momento dipolar
(f) índice de refracción
(g) velocidad de hidrogenación
(h) producto de la hidrogenación
(i) solubilidad en alcohol etílico
(j) densidad
(k) tiempo de retención en cromatografía de gases
(l) ¿Cuál de las propiedades mencionadas es la *única* que comprobaría la configuración absoluta de cada isómero?

6. Escríbanse ecuaciones balanceadas para la preparación del propileno a partir de:

(a) $CH_3CH_2CH_2OH$ (alcohol *n*-propílico)
(b) $CH_3CHOHCH_3$ (alcohol isopropílico)
(c) cloruro de isopropilo
(d) tosilato de *n*-propilo (utilícese Ts para el tosilo)
(e) 1,2-dibromopropano
(f) el alquino, $CH_3C{\equiv}CH$

7. Dense las estructuras de los productos que se espera obtener por deshidrohalogenación de:

(a) 1-bromohexano
(b) 2-bromohexano
(c) 1-bromo-2-metilpentano
(d) 2-bromo-2-metilpentano
(e) 3-bromo-2-metilpentano
(f) 4-bromo-2-metilpentano
(g) 1-bromo-4-metilpentano
(h) 3-bromo-2,3-dimetilpentano

8. En aquellos casos del problema 7 en los que se puede formar más de un producto, predígase cuál será el *principal*.

9. ¿Qué alcohol de cada par es más fácilmente deshidratable?

(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ o $CH_3CH_2CH_2CHOHCH_3$
(b) $(CH_3)_2C(OH)CH_2CH_3$ o $(CH_3)_2CHCHOHCH_3$
(c) $(CH_3)_2CHC(OH)(CH_3)_2$ o $(CH_3)_2CHCH(CH_3)CH_2OH$

10. Ordénense los compuestos de cada conjunto en orden de reactividad hacia la deshidrohalogenación por una base fuerte:

(a) 2-bromo-2-metilbutano, 1-bromopentano, 2-bromopentano, 3-bromopentano
(b) 1-bromo-3-metilbutano, 2-bromo-2-metilbutano, 3-bromo-2-metilbutano
(c) 1-bromobutano, 1-bromo-2,2-dimetilpropano, 1-bromo-2-metilbutano, 1-bromo-3-metilbutano

11. Desarróllese la secuencia de pasos que explique mejor lo siguiente:
2,2,4-trimetil-3-pentanol $\xrightarrow{Al_2O_3,\ calor}$ 2,4,4-trimetil-2-penteno + 2,2,4-trimetil-1-penteno +
+ 2,3,4-trimetil-2-penteno + 2,3,4-trimetil-1-penteno + 2-isopropil-3-metil-1-buteno +
+ 3,3,4-trimetil-1-penteno

12. Pueden obtenerse éteres por reacción entre halogenuros de alquilo y alcóxidos de sodio o potasio:

$$RX + R'ONa \longrightarrow \underset{\text{Un éter}}{R{-}O{-}R'} + NaX$$

(a) Utilizando este método, diséñense todos los pasos para dos vías concebiblemente alternativas hacia el *t*-butil etil éter.

(b) Una de estas vías da rendimientos excelentes mientras que la otra es poco importante. ¿Cuál carece de valor? ¿Por qué? Escríbanse ecuaciones e indíquese exactamente lo que sucede.

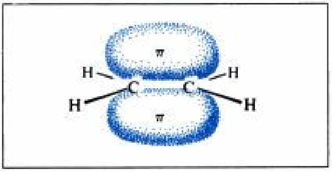
13. Cuando se calienta con ácido el alcohol neopentílico, $(CH_3)_3CCH_2OH$, se convierte lentamente en una mezcla de dos alquenos de fórmula C_5H_{10}, en la proporción 85:15. ¿Cuáles son dichos alquenos y cómo se forman? ¿Cuál es de esperar que sea el producto principal y por qué?

14. Cuando se trata con cloruro de hidrógeno el 3,3-dimetil-1-buteno, se obtiene una mezcla de 3-cloro-2,2-dimetilbutano y 2-cloro-2,3-dimetilbutano. ¿Qué sugiere la formación del segundo producto? Propóngase un mecanismo probable para esta reacción, que es un ejemplo de la *adición electrofílica*, la clase de reacción más importante que sufren los alquenos. Verifíquese la respuesta en las secciones 8.9 y 8.10.



Alquenos II. Reacciones del doble enlace carbono-carbono

Adición electrofílica y de radicales libres



8.1 Reacciones de los alquenos

Como ya hemos visto, el rasgo característico de la estructura de un alqueno es el doble enlace carbono-carbono. Este es, por tanto, el *grupo funcional* de los alquenos, y como tal determina las reacciones características que sufren estos hidrocarburos.

Las reacciones son de dos tipos.

(a) Primero, las que se verifican en el propio doble enlace y, al hacerlo, lo destruyen. Estas son las reacciones que estudiaremos en este capítulo.

(b) Segundo, las que suceden, no en el doble enlace, sino en ciertas posiciones que guardan relaciones especiales con el doble enlace. Aparentemente, el doble enlace no está involucrado, ya que aparece intacto en el producto. Sin embargo, tiene una participación esencial, aunque oculta, en la reacción: determina la velocidad y el mecanismo de la reacción, e incluso si ésta tiene lugar. Comentaremos reacciones de este tipo en el capítulo 10.

8.2 Reacciones en el doble enlace carbono-carbono. Adición

¿Qué tipo de reacción se puede esperar del doble enlace carbono-carbono? El doble enlace consiste en un enlace σ fuerte, y en otro π débil; en consecuencia, es de esperar que la

reacción implique la ruptura de este enlace más débil, lo que resulta correcto; las reacciones características del doble enlace son del tipo:

$$-\overset{|}{C}=\overset{|}{C}- + YZ \longrightarrow -\underset{Y}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}-\underset{Z}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}- \qquad \text{Adición}$$

donde se rompe el enlace π, formándose en su lugar dos enlaces σ fuertes.

Una reacción en la que se combinan dos moléculas para producir una sola, se llama **reacción de adición**. El reactivo simplemente se *agrega* a la molécula orgánica, en contraposición a la reacción de sustitución, en la que una parte del reactivo es *sustituido por* una porción de la molécula orgánica. Los procesos de adición se limitan necesariamente a compuestos que tienen átomos que comparten más de un par de electrones; es decir, sustancias que contienen átomos unidos con enlaces múltiples. La adición es, formalmente, lo opuesto de la eliminación: así como la eliminación genera un enlace múltiple, la adición lo destruye.

¿Qué tipo de reactivo puede unirse al doble enlace carbono-carbono? En la estructura del enlace hay una nube de electrones π por encima y por debajo del plano de los átomos (véase Fig. 8.1). Estos electrones π están menos implicados que los σ en mantener unidos los núcleos de carbono; en consecuencia, ellos mismos están más sueltos. Estos electrones π sueltos están especialmente disponibles para reactivos que buscan electrones. No es de sorprender, por tanto, que en muchas de sus reacciones del doble enlace carbono-carbono sirva de **fuente electrónica**; es decir, actúa como **base**. Los compuestos con los cuales reacciona, son los deficientes en electrones; es decir, que son *ácidos. Estos reactivos ácidos que buscan un par de electrones se llaman* **reactivos electrofílicos** (del griego, amante de electrones). *La reacción típica de un alqueno es la* **adición electrofílica** o, en otras palabras, la adición de reactivos ácidos.

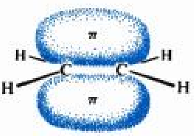


Fig. 8.1 Doble enlace carbono-carbono: la unión π es una fuente de electrones.

Los reactivos de otro tipo, los *radicales libres*, buscan electrones o, más bien, buscan *un* electrón. Así pues, los alquenos también sufren **adición de radicales libres**.

Los alquenos no sólo contienen el doble enlace, sino también grupos alquilo, que tienen esencialmente la estructura de los alcanos. En consecuencia, aparte de las reacciones de adición, característica del doble enlace, los alquenos pueden sufrir la sustitución de radicales libres característica de los alcanos. Más adelante se resumirán las reacciones más importantes de adición y sustitución, que se estudiarán en detalle en las siguientes secciones: en este capítulo y posteriores.

Hay reactivos que se pueden adicionar como ácidos, o como radicales libres, y con resultados notablemente diferentes; algunos pueden agregarse al doble enlace y provocar sustitución. Veremos que, según sean las condiciones que elijamos, podemos conducir estos reactivos al proceso deseado: electrofílico o de radicales libres, adición o sustitución.

Los grupos alquilo unidos a los carbonos del doble enlace modifican las reacciones de éste, que, a su vez, altera las del grupo alquilo. Veremos cuáles son estas modificaciones y, donde sea posible, cómo se pueden explicar.

En los capítulos 9 y 20 estudiaremos la estereoquímica de estas reacciones de adición, tanto por motivos prácticos, conocer lo que probablemente obtendremos en una síntesis, como por lo que nos puede revelar sobre la forma en que suceden estas reacciones.

REACCIONES DE LOS ALQUENOS

Reacciones de adición



1. Adición de hidrógeno. Hidrogenación catalítica. Estudiada en las secciones 8.3 y 20.5 a 20.7.



Ejemplo:

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{H_2,\ Ni} CH_3CH_2CH_3$$

Propeno (Propileno) → Propano

2. Adición de halógenos. Estudiada en las secciones 8.13, 8.14 y 9.5, 9.6.

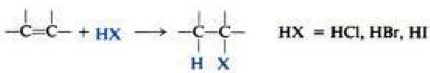


Ejemplo:

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{Br_2\ en\ CCl_4} CH_3CHBrCH_2Br$$

Propeno (Propileno) → 1,2-Dibromopropano (Bromuro de propileno)

3. Adición de halogenuros de hidrógeno. Estudiada en las secciones 8.5, 8.6 y 8.18, 8.19.



Ejemplo:

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{HI} CH_3CHICH_3$$

Propeno → 2-Yodopropano (Yoduro de isopropilo)

CONT.

CONT.

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{sin peróxidos}]{HBr} CH_3CHBrCH_3$$

2-Bromopropano
(Bromuro de isopropilo)

Adición de Markovnikov

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{con peróxidos}]{HBr} CH_3CH_2CH_2Br$$

1-Bromopropano
(Bromuro de *n*-propilo)

Adición antiMarkovnikov

4. **Adición de ácido sulfúrico.** Estudiada en la sección 8.7.

$$-\overset{|}{C}{=}\overset{|}{C}- + H_2SO_4 \longrightarrow -\underset{H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}-\underset{OSO_3H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}-$$

Ejemplo:

$$\underset{\text{Propeno}}{CH_3CH{=}CH_2} \xrightarrow{H_2SO_4\ \text{conc.}} \underset{OSO_3H}{CH_3\underset{|}{C}HCH_3}$$

Sulfato ácido de isopropilo

5. **Adición de agua. Hidratación.** Estudiada en la sección 8.8.

$$-\overset{|}{C}{=}\overset{|}{C}- + HOH \xrightarrow{H^+} -\underset{H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}-\underset{OH}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}-$$

Ejemplo:

$$\underset{\text{Propeno}}{CH_3CH{=}CH_2} \xrightarrow{H_2O,\ H^+} \underset{OH}{CH_3\underset{|}{C}HCH_3}$$

Alcohol isopropílico
(2-Propanol)

6. **Formación de halohidrinas.** Estudiada en la sección 8.15.

$$-\overset{|}{C}{=}\overset{|}{C}- + X_2 + H_2O \longrightarrow -\underset{X}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}-\underset{OH}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}- + HX \qquad X_2 = Cl_2, Br_2$$

Ejemplo:

$$\underset{\substack{\text{Propileno}\\ \text{(Propeno)}}}{CH_3CH{=}CH_2} \xrightarrow{Cl_2,\ H_2O} CH_3\underset{OH}{\underset{|}{C}H}-\underset{Cl}{\underset{|}{C}H_2}$$

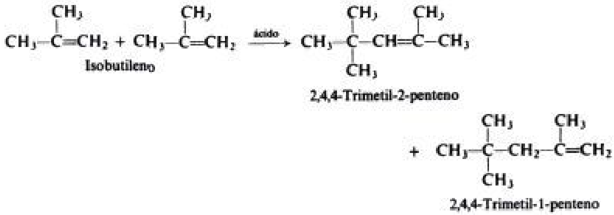
Propilén-clorohidrina
(1-Cloro-2-propanol)

CONT.

CONT.

7. **Dimerización.** Estudiada en la sección 8.16.

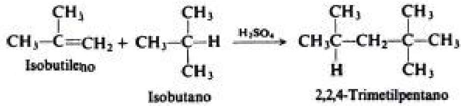
Ejemplo:



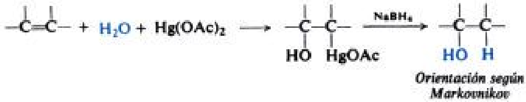
8. **Alquilación.** Estudiada en la sección 8.17.



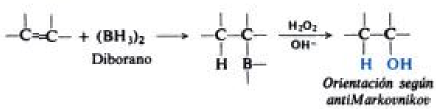
Ejemplo:



9. **Oximercuración-desmercuración.** Estudiada en la sección 17.9.



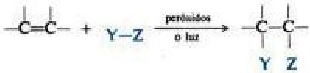
10. **Hidroboración-oxidación.** Estudiada en las secciones 17.10 a 17.12.



CONT.

CONT.

11. Adición de radicales libres. Estudiada en las secciones 8.19 y 8.20.



Ejemplo:

$$n\text{-}C_6H_{13}CH{=}CH_2 + BrCCl_3 \xrightarrow{\text{peróxidos}} n\text{-}C_6H_{13}CH(Br){-}CH_2{-}CCl_3$$

1-Octeno — Bromotriclorometano — 3-Bromo-1,1,1-triclorononano

12. Polimerización. Estudiada en las secciones 8.21, 10.30 y 36.3 a 36.6.

13. Adición de carbenos. Estudiada en las secciones 12.16 y 12.17.

14. Hidroxilación. Formación de glicoles. Estudiada en las secciones 8.22 y 19.13.



Ejemplo:

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{KMnO_4 \text{ o } HCO_2OH} CH_3{-}CH{-}CH_2$$

Propileno (Propeno) — 1,2-Propanodiol (Propilén glicol)

Reacciones de sustitución

15. Halogenación. Sustitución alílica. Estudiada en las secciones 10.1 a 10.4.



$X_2 = Cl_2, Br_2$

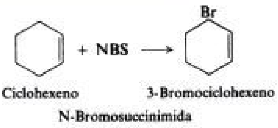
Ejemplos:

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{Cl_2,\ 600\ ^\circ C} Cl{-}CH_2CH{=}CH_2$$

Propileno (Propeno) — Cloruro de alilo (3-Cloro-1-propeno)

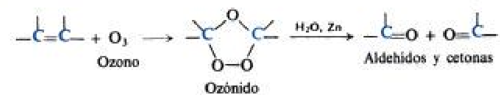
CONT.

— CONT.



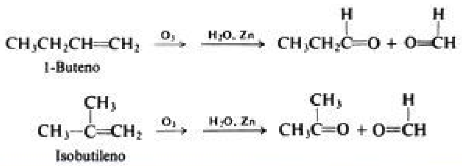
Reacciones de escisión

16. **Ozonólisis.** Estudiada en la sección 8.23.



Usada para determinar la estructura

Ejemplos:



8.3 Hidrogenación. Calor de hidrogenación

Hemos establecido que la hidrogenación es el modo más útil de preparar alcanos (Sec. 3.15). No se limita a la síntesis de alcanos, sino que es un método general para convertir un doble enlace carbono-carbono en uno simple, prácticamente en todo tipo de compuestos. Empleando el mismo equipo, igual catalizador y condiciones muy parecidas, podemos convertir un alqueno en un alcano, un alcohol no saturado en uno saturado, o un éster no saturado en uno saturado. Modificando el catalizador y las condiciones, podemos hidrogenar *selectivamente* un enlace múltiple sin tocar otro en la misma molécula: un doble enlace carbono-carbono, pero no uno carbono-oxígeno; uno triple, pero no uno doble; incluso un doble enlace carbono-carbono, pero no otro. Como veremos, podemos convertir incluso un compuesto no saturado ópticamente inactivo en un producto activo.

La hidrogenación es de dos tipos generales: (a) *heterogénea* (dos fases) y (b) *homogénea* (una fase). En ambos casos, el catalizador provoca la adición de hidrógeno molecular, H_2, al doble enlace.

La **hidrogenación heterogénea** es el método clásico, todavía muy utilizado. El catalizador es algún metal dividido finamente, por lo común platino, paladio o níquel. Se agita una solución del alqueno bajo una ligera presión de hidrógeno gas en presencia de una pequeña cantidad del catalizador. La reacción es rápida y suave y, una vez completa, simplemente se filtra la solución del producto saturado del catalizador insoluble.

La **hidrogenación homogénea**, mucho más moderna, ofrece una flexibilidad imposible de

alcanzar con los catalizadores antiguos. Mediante modificaciones en los catalizadores, puede llevarse a cabo la hidrogenación con una selectividad sin precedente. Los catalizadores son complejos orgánicos de metales de transición, como rodio o iridio: por ejemplo, el *catalizador de Wilkinson* (Sec. 20.5). Son solubles en disolventes orgánicos y la hidrogenación se efectúa así en una sola fase, la solución. Lo inconveniente del método está en la dificultad de separación del catalizador y el producto una vez terminada la reacción. Sin embargo, se están desarrollando métodos para evitar esta dificultad: el catalizador se une —incorporado químicamente— a un polímero sólido insoluble (una molécula gigante), lo que permite una filtración fácil al final de la reacción. De esta manera, la hidrogenación homogénea se convierte en heterogénea, pero el modo de acción parece permanecer igual. En el capítulo 20 estudiaremos con algún detalle estos catalizadores: su estructura, cómo trabajan y, en particular, cómo permiten el control estereoquímico de la hidrogenación y de muchas otras reacciones.

Dado que la reacción suele ser cuantitativa y es fácil determinar el volumen de hidrógeno consumido, frecuentemente se usa la hidrogenación como herramienta analítica; por ejemplo, puede indicar el número de dobles enlaces de un compuesto.

$$-\overset{|}{C}=\overset{|}{C}- + H-H \longrightarrow -\underset{H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}-\underset{H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}- \qquad \Delta H = \text{calor de hidrogenación}$$

La hidrogenación es exotérmica: los dos enlaces σ (C—H) que se forman son, en conjunto, más firmes que los enlaces σ (H—H) y π que se rompen. *La cantidad de calor desprendida al hidrogenar un mol de un compuesto se llama* **calor de hidrogenación**; es simplemente el ΔH de la reacción, pero no se incluye el signo menos. El calor de hidrogenación de casi todo alqueno se aproxima bastante a un valor de 30 kcal por cada doble enlace del compuesto (véase Tabla 8.1).

Tabla 8.1 CALORES DE HIDROGENACIÓN DE LOS ALQUENOS

Alqueno	Calor de hidrogenación kcal/mol
Etileno	32.8
Propileno	30.1
1-Buteno	30.3
1-Penteno	30.1
1-Hepteno	30.1
3-Metil-1-buteno	30.3
3,3-Dimetil-1-buteno	30.3
4,4-Dimetil-1-penteno	29.5
cis-2-Buteno	28.6
trans-2-Buteno	27.6
Isobutileno	28.4
cis-2-Penteno	28.6
trans-2-Penteno	27.6
2-Metil-1-buteno	28.5
2.3-Dimetil-1-buteno	28.0
2-Metil-2-buteno	26.9
2.3-Dimetil-2-buteno	26.6

La hidrogenación procede a una velocidad despreciable en ausencia de un catalizador, aun a temperaturas elevadas, a pesar de ser una reacción exotérmica, por lo que el proceso no catalizado debe tener una energía de activación muy alta. La función del catalizador es reducir la energía de activación (E_{act}), de modo que la reacción pueda proceder rápidamente a temperatura ambiente. Por supuesto, el catalizador no afecta al cambio neto de energía del proceso total: sólo rebaja la colina energética entre los reactivos y los productos (véase Figura 8.2).

Un catalizador rebaja la E_{act} permitiendo que la reacción proceda de un modo distinto, es decir, por medio de un mecanismo diferente. En ese caso, los reactivos se adsorben en la enorme superficie del metal sólido dividido finamente, o se unen temporalmente a un ion metálico soluble. En estas condiciones, la reacción es muy distinta a la que tendría lugar en otro caso. Se cree, por ejemplo, que la superficie catalítica rompe el enlace π del alqueno antes de la reacción con el hidrógeno. En la hidrogenación homogénea, el complejo del ion metálico rompe el enlace hidrógeno-hidrógeno y transfiere estos átomos, de uno en uno, al doble enlace.

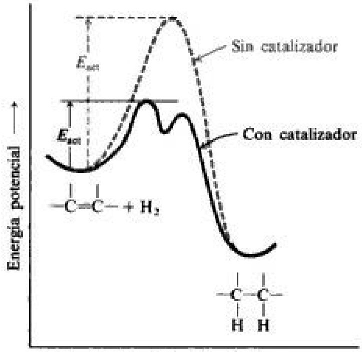
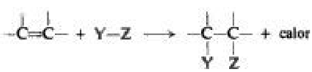


Fig. 8.2 Cambios de energía potencial durante el avance de la reacción: efecto del catalizador.

Al disminuir la colina energética, también se reduce la energía de activación de la reacción inversa, con lo que aumenta la velocidad de la *des*hidrogenación. Es de esperar, entonces, que los catalizadores metálicos, platino, paladio y níquel, sirvan como deshidrogenantes en condiciones apropiadas, y efectivamente éste es el caso (Sec. 34.7). Estamos familiarizados con el hecho de que un catalizador acelera una reacción, pero no desplaza la posición de equilibrio; por supuesto, esto se debe a que acelera tanto la reacción directa como la inversa.

Al igual que la hidrogenación, la adición de otros reactivos al doble enlace es generalmente exotérmica. Casi siempre, la energía consumida en la ruptura de los enlaces Y—Z y π es menor que la liberada en la formación de los enlaces C—Y y C—Z.



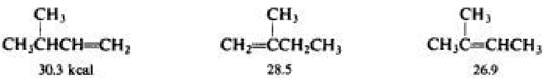
8.4 Calor de hidrogenación y estabilidad de los alquenos

A menudo, los calores de hidrogenación pueden brindarnos información valiosa acerca de las estabilidades relativas de compuestos no saturados. En los 2-butenos isómeros, por ejemplo, el *cis* tiene un calor de hidrogenación de 28.6 kcal, y el *trans*, de 27.6 kcal. Ambas reacciones consumen un mol de hidrógeno y dan el mismo producto, *n*-butano. Por tanto, si el isómero *trans libera* 1 kcal menos de energía que el *cis*, sólo puede significar que *contiene* 1 kcal menos de energía; en otras palabras, el isómero *trans* es *más estable* que el *cis* en 1 kcal (véase Fig. 8.3). De modo análogo, el *trans*-2-penteno (calor de hidrogenación = 27.6 kcal) debe ser más estable en 1.0 kcal que el *cis*-2-penteno (calor de hidrogenación = 28.6 kcal).

De los alquenos simples disustituidos, el isómero *trans* generalmente es el más estable; los dos sustituyentes mayores están más separados que en el isómero *cis*; hay menos impedimento y menor tensión de Van der Waals (Sec. 7.6).

Los calores de hidrogenación indican que la estabilidad de un alqueno también depende de la ubicación del doble enlace. Son característicos los ejemplos siguientes:

$CH_3CH_2CH{=}CH_2$ 30.3 kcal	$CH_3CH{=}CHCH_3$ *cis* 28.6; *trans* 27.6
$CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$ 30.1 kcal	$CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$ *cis* 28.6; *trans* 27.6



Cada grupo de alquenos isómeros da el mismo alcano. En consecuencia, las diferencias en calores de hidrogenación deben proceder de diferencias en estabilidades. En cada caso, se observa que **cuanto mayor es el número de grupos alquilo unidos a los carbonos del doble enlace, más estable es el alqueno**.

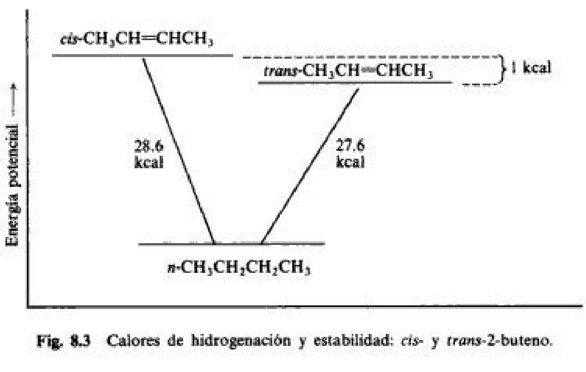


Fig. 8.3 Calores de hidrogenación y estabilidad: *cis*- y *trans*-2-buteno.

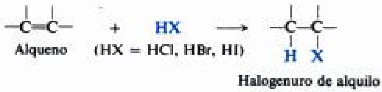
Estabilidad de los alquenos

$$R_2C{=}CR_2 > R_2C{=}CHR > R_2C{=}CH_2,\ RCH{=}CHR > RCH{=}CH_2 > CH_2{=}CH_2$$

Hemos visto antes el papel importante que desempeña la estabilidad de los alquenos en la orientación y reactividad de las reacciones de eliminación.

8.5 Adición de halogenuros de hidrógeno. Regla de Markovnikov. Reacciones regioselectivas

El cloruro, bromuro o yoduro de hidrógeno convierten un alqueno en el halogenuro de alquilo correspondiente.

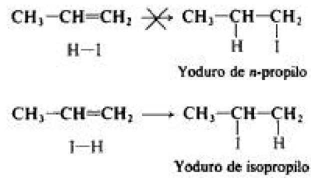


Frecuentemente, la reacción se realiza haciendo pasar directamente por el alqueno halogenuro de hidrógeno gaseoso y seco. A veces, se emplea el ácido acético, que es un disolvente moderadamente polar, ya que disuelve tanto el halogenuro de hidrógeno polar como el alqueno no polar. Generalmente no se emplean las conocidas soluciones acuosas de los halogenuros de hidrógeno; en parte, esto se debe a que así se evita la adición de agua al alqueno (Sec. 8.8).

El etileno se convierte así en un halogenuro de etilo, el hidrógeno a uno de los carbonos del doble enlace, y el halógeno, al otro.

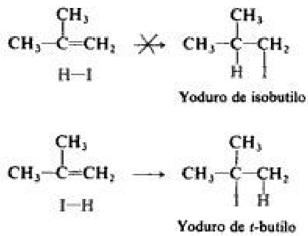
$$\underset{\text{Etileno}}{CH_2{=}CH_2} + HI \longrightarrow \underset{\text{Yoduro de etilo}}{CH_3CH_2I}$$

El propileno podría dar dos productos: el halogenuro de *n*-propilo o el halogenuro de isopropilo, dependiendo de la orientación de la adición; es decir, dependiendo de a qué átomos de carbono se unen al hidrógeno y el halógeno. De hecho, sólo se forma el halogenuro de isopropilo.



Producto real

Del mismo modo, el isobutileno podría dar dos productos: el halogenuro de isobutilo o de *t*-butilo; en este caso, la orientación de la adición es tal que sólo se forma el halogenuro de *t*-butilo.



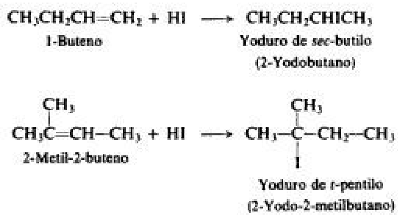
Producto real

Así, en la adición de un reactivo **YZ** a un alqueno, la orientación depende de qué carbonos del doble enlace aceptan a Y y de cuáles aceptan a Z.

Al examinar adiciones como éstas, el químico ruso Vladimir Markovnikov (Universidad de Kazán) comprobó que cuando existe la posibilidad de formación de dos productos isómeros, generalmente predomina uno. En 1869, señaló que la orientación de la adición sigue un esquema que puede resumirse de la manera siguiente: *En la adición iónica de un ácido al doble enlace de un alqueno, el hidrógeno de aquél se une al átomo de carbono que ya tiene el mayor número de hidrógenos.* Este enunciado se conoce generalmente como **regla de Markovnikov**. Puede describirse también: «Al que tiene, le será dado» o «El que tiene, recibirá».

En la adición al propileno, por tanto, observamos que el hidrógeno se une al carbono que tiene dos hidrógenos y no al que tiene uno; en la adición al isobutileno el hidrógeno va al que tiene dos hidrógenos y no al que no tiene ninguno.

Empleando la regla de Markovnikov, podemos predecir correctamente el producto principal de muchas reacciones. Por ejemplo:



$$CH_3CH{=}CHCH_3 + HI \longrightarrow CH_3CHICH_2CH_3$$

2-Buteno — Yoduro de *sec*-butilo (2-Yodobutano)

$$CH_2{=}CHCl + HI \longrightarrow CH_3CHICl$$

Cloruro de vinilo (Cloroeteno) — 1-Cloro-1-yodoetano

$$CH_3CH_2CH{=}CHCH_3 + HI \longrightarrow CH_3CH_2CHICH_2CH_3 + CH_3CH_2CH_2CHICH_3$$

2-Penteno — 3-Yodopentano — 2-Yodopentano

En el 2-penteno cada uno de los carbonos del doble enlace tiene un hidrógeno, de modo que, según la regla, no debe predominar ninguno de los dos productos. De nuevo, el pronóstico es esencialmente correcto, pues de hecho se obtienen cantidades casi iguales de ambos isómeros.

Los ejemplos implican la adición del yoduro de hidrógeno; resultados exactamente análogos se obtienen con la adición de cloruro de hidrógeno y, salvo condiciones especiales indicadas en la siguiente sección, también con la de bromuro de hidrógeno.

Considerando la orientación, las reacciones que dan exclusiva o casi exclusivamente *uno* de varios productos isómeros posibles, se denominan *regioselectivas* (del latín: *regio*, dirección).

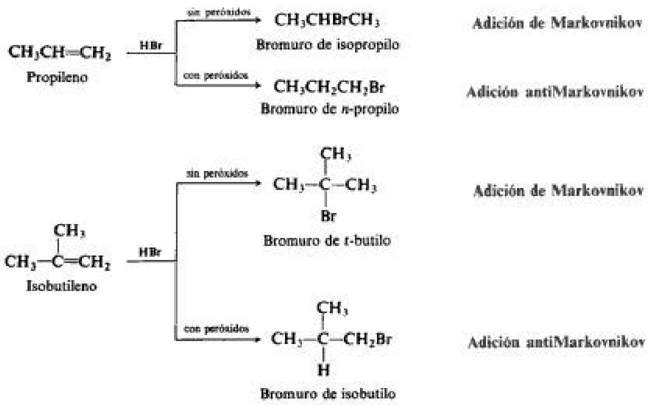
8.6 Adición de bromuro de hidrógeno. Efecto del peróxido o Karash

Las adiciones de cloruro y yoduro de hidrógeno siguen la regla de Markovnikov. Hasta 1933, la situación con respecto al bromuro de hidrógeno era extremadamente confusa. Algunos investigadores habían informado que la adición de bromuro de hidrógeno a un alqueno determinado daba un producto de acuerdo con la regla de Markovnikov; otros, que el producto obtenido era contrario a la regla, y aún otros, que resultaba una mezcla de ambos. También había publicaciones en las que se decía que el producto obtenido dependía de la presencia o ausencia de agua, o de la luz, o de ciertos halogenuros metálicos; se decía que el producto obtenido dependía del disolvente empleado o de la naturaleza de la superficie de la cubeta de reacción.

En 1933, M. S. Kharasch y F. R. Mayo (Universidad de Chicago) dieron respuesta a esta controversia al descubrir que la orientación de la adición del bromuro de hidrógeno al doble enlace carbono-carbono está determinada exclusivamente por la presencia o ausencia de peróxidos.

Los peróxidos orgánicos son compuestos que contienen la unión —O—O—. Generalmente se encuentran como impurezas de muchas sustancias orgánicas en cantidades muy pequeñas formadas lentamente por la acción del oxígeno. Ciertos peróxidos se sintetizan deliberadamente y se emplean como reactivos: peróxido de *t*-butilo (Cap. 3, Problemas 20), o peróxido de benzoilo $(C_6H_5COO)_2$, por ejemplo.

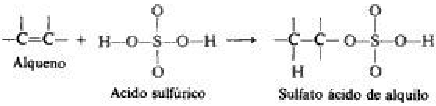
Kharasch y Mayo indicaron que si se excluyen con cuidado los peróxidos del sistema de reacción o si se agregan ciertos **inhibidores** —por ejemplo, *hidroquinona* (Sec. 31.9) o *difenilamina* (Sec. 26.3)—, la adición del HBr a los alquenos sigue la regla de Markovnikov. Por otra parte, si no se excluyen los peróxidos, o si se agregan deliberadamente al sistema de reacción, el HBr se adiciona a los alquenos en dirección exactamente opuesta.



Esta inversión en la orientación, causada por los peróxidos, se conoce como el **efecto peróxido**. De las reacciones que estamos estudiando, *solamente* la adición de bromuro de hidrógeno presenta tal efecto. La presencia o ausencia de los peróxidos no afecta a la orientación de la adición del cloruro y yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, agua, etc. Más adelante veremos (Secs. 8.12 y 8.18) que tanto la regla de Markovnikov como el efecto peróxido tienen una explicación sencilla y consecuente con la química que hemos analizado hasta este momento.

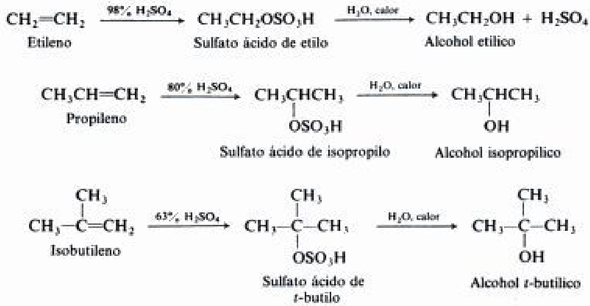
8.7 Adición del ácido sulfúrico

Los alquenos reaccionan con el ácido sulfúrico concentrado y frío formando compuestos de fórmula general $ROSO_3H$, conocidos como **sulfatos ácidos de alquilo**. Estos productos se generan por adición de hidrógeno a un carbono del doble enlace, y de ion bisulfato, al otro.



Al igual que los sulfonatos de alquilo (Sec. 5.9), estos compuestos son *ésteres*: ésteres del ácido sulfúrico, al igual que los sulfonatos de alquilo son ésteres de los ácidos sulfónicos.

La reacción se lleva a cabo simplemente juntando los reactivos: se burbujea un alqueno gaseoso a través del ácido y se agita un alqueno líquido con él. Puesto que los sulfatos ácidos de alquilo son solubles en ácido sulfúrico, resulta una solución clara. Los sulfatos ácidos de alquilo son sólidos delicuescentes y es difícil aislarlos. La concentración del ácido sulfúrico requerido para la reacción depende del alqueno específico, como ilustran los siguientes ejemplos; explicaremos esto más adelante.

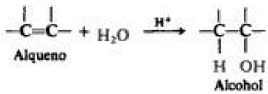


Si se diluye la solución sulfúrica del sulfato ácido de alquilo con agua, y se calienta, se obtiene un alcohol con el mismo grupo alquilo que el sulfato original. El éster ha sido descompuesto por el agua para formar el alcohol y ácido sulfúrico, y se dice que se ha *hidrolizado*. Esta serie de reacciones proporciona una vía para preparar alcoholes: con este propósito generalmente se efectúa la adición del ácido sulfúrico a los alquenos. El anterior es un método excelente para la manufactura de alcoholes en gran escala, puesto que los alquenos son fáciles de obtener por el *cracking* del petróleo. Ciertos alcoholes no pueden obtenerse por este método, *porque la adición del ácido sulfúrico sigue la regla de Markovnikov.* Por ejemplo, puede hacerse alcohol isopropílico, pero no el *n*-propílico; puede obtenerse el *t*-butílico, pero no el isobutílico.

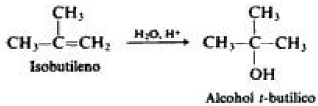
El hecho de que los alquenos se disuelven en ácido sulfúrico concentrado y frío para formar sulfatos sirve para purificar ciertos tipos de compuestos. Los alcanos y los halogenuros de alquilo, por ejemplo, insolubles en ácido sulfúrico, pueden liberarse de los alquenos que tengan impurezas por medio de un lavado con el ácido: un alcano gaseoso se burbujea a través de varios frascos con ácido sulfúrico, y se agita un alcano líquido con ácido sulfúrico en un embudo de decantación.

8.8 Adicion de agua. Hidratacion

El agua se adiciona a los alquenos más reactivos, en presencia de ácidos, para dar alcoholes. Puesto que esta adición también sigue la regla de Markovnikov, se obtienen los mismos alcoholes que por la síntesis de dos etapas recién descrita. Esta hidratación de



alquenos, ya sea directa o por la vía de los sulfatos ácidos de alquilo, es la principal fuente industrial de aquellos alcoholes más simples cuya formación concuerda con la regla de Markovnikov.



8.9 Adición electrofílica: mecanismo

Antes de considerar otras reacciones de los alquenos, es útil examinar el mecanismo de algunas de las reacciones que hemos tratado. Una vez hecho esto, volveremos al estudio sistemático de las reacciones de los alquenos, para entenderlas mejor en función de las primeras.

La adición del reactivo ácido, HZ, procede en dos pasos:

(1)  HZ = HCl, HBr, HI, H_2SO_4, H_3O^+ *Lento*

(2)  :Z = Cl^-, Br^-, I^-, HSO_4^-, H_2O *Rápido*

El paso (1) implica la transferencia del ion hidrógeno de :Z al alqueno para formar un carbocatión: la transferencia de un protón de una base a otra.

Adición electrofílica



El paso (2) es la unión del carbocatión con la base :Z.

Veamos lo que sucede en el paso (1), centrando nuestra atención en el HZ y los dos carbonos con doble enlace del alqueno. Se transfiere hidrógeno en forma de protón —es decir, *sin sus electrones*, que se dejan en la base :Z—. Para establecer el enlace con el hidrógeno, el carbono utiliza los electrones π que antes compartía con el otro carbono, que queda ahora con un sexteto de electrones solamente, y se convierte en el carbono deficiente en electrones de un carbocatión.

El paso (1) es la etapa difícil y su velocidad controla en gran medida o enteramente la velocidad total de la adición. Este paso implica un ataque por medio de un reactivo ácido buscador de electrones —es decir, un reactivo *electrofílico*—, por lo que el proceso se denomina **adición electrofílica**. El electrófilo, como se indica aquí, no debe necesariamente ser un ácido de Lowry-Brønsted que transfiere un protón, puede ser, como veremos, casi cualquier tipo de molécula deficiente en electrones (ácidos de Lewis).

El mecanismo general puede ilustrarse con ejemplos específicos: adición de cloruro de hidrógeno,

(1) $$CH_3{-}CH{=}CH_2 + H{:}\ddot{\underset{..}{Cl}}{:} \longrightarrow CH_3{-}\underset{\oplus}{C}H{-}CH_3 + {:}\ddot{\underset{..}{Cl}}{:}^-$$

(2) $$CH_3{-}\underset{\oplus}{C}H{-}CH_3 + {:}\ddot{\underset{..}{Cl}}{:}^- \longrightarrow CH_3{-}\underset{\underset{Cl}{|}}{C}H{-}CH_3$$

de ácido sulfúrico,

(1) $$CH_3{-}CH{=}CH_2 + H{:}OSO_3H \longrightarrow CH_3{-}\underset{\oplus}{C}H{-}CH_3 + {:}OSO_3H^-$$

(2) $$CH_3{-}\underset{\oplus}{C}H{-}CH_3 + {:}OSO_3H^- \longrightarrow CH_3{-}\underset{\underset{OSO_3H}{|}}{C}H{-}CH_3$$

y de agua,

(1) $$CH_3{-}CH{=}CH_2 + H{:}OH_2^+ \rightleftharpoons CH_3{-}\underset{\oplus}{C}H{-}CH_3 + {:}OH_2$$

(2a) $$CH_3{-}\underset{\oplus}{C}H{-}CH_3 + {:}OH_2 \rightleftharpoons CH_3{-}\underset{\underset{\oplus OH_2}{|}}{C}H{-}CH_3$$

(2b) $$CH_3{-}\underset{\underset{\oplus OH_2}{|}}{C}H{-}CH_3 + {:}OH_2 \rightleftharpoons CH_3{-}\underset{\underset{OH}{|}}{C}H{-}CH_3 + H{:}OH_2^+$$

Observamos que el carbocatión se combina con el agua no para dar el alcohol, sino el alcohol protonado, que en una reacción posterior cede un ion hidrógeno a otra base, generando el alcohol. Según se aprecia, esta serie de reacciones es exactamente la inversa de la propuesta para la deshidratación de los alcoholes (Sec. 7.25). En la deshidratación, los equilibrios se desplazan en favor del alqueno, debido principalmente a que éste se elimina de la mezcla de reacción por destilación; en la hidratación, los equilibrios se desplazan hacia la formación del alcohol, debido en parte a la elevada concentración de agua.

¿Cuál es la evidencia para este mecanismo? La siguiente:

(a) La *velocidad de la reacción* depende de la concentración del alqueno y del reactivo HZ.
(b) *La reacción requiere un reactivo ácido.*
(c) Donde la estructura lo permite, *la reacción va acompañada de transposiciones.*
(d) *El alqueno no sufre intercambio apreciable de hidrógeno.*

Además, el mecanismo concuerda con:

(e) la *orientación* de la adición, y
(f) las *reactividades relativas* de los alquenos.

Examinemos esta evidencia.

Primero, (a) la *velocidad de la reacción* depende de la concentración del alqueno y del reactivo HZ. Este hecho es, por supuesto, concordante con un mecanismo que comienza con la reacción entre estos dos reactivos.

Segundo, (b) *la reacción requiere un reactivo ácido.* De acuerdo con el mecanismo, el primer paso en todas estas reacciones es la transferencia de un protón al alqueno. Esto concuerda con el hecho de que todos estos reactivos, excepto el agua, son ácidos fuertes en el sentido de Lowry-Brønsted; es decir, pueden transferir protones con facilidad. La excepción, el agua, requiere la presencia del ácido fuerte añadido para que se efectúe la reacción. Un alqueno es una base débil y acepta protones en un grado significativo solamente de ácidos fuertes.

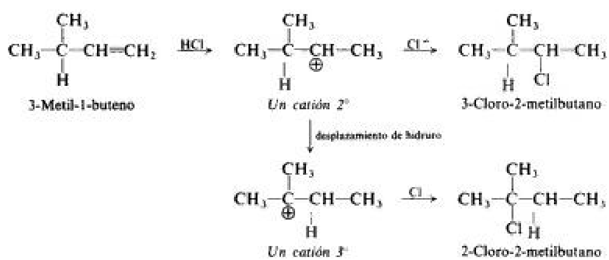
Incluso el familiar ácido acético (CH_3COOH) no es suficientemente fuerte como para reaccionar por sí solo con alquenos. Sin embargo, cuando se usa ácido acético como disolvente para la adición de HCl, se obtiene, junto con el cloruro de alquilo, una cantidad menor del acetato de alquilo (CH_3COOR). Este no se genera por una reacción de sustitución entre ácido acético y cloruro de alquilo ya formado por adición; en las condiciones de la reacción, el cloruro de alquilo es inerte al ácido acético. La interpretación más sencilla de esto es que el ácido fuerte convierte al alqueno en *algo* que puede reaccionar con agua o ácido acético. Según el mecanismo, ese *algo* es el carbocatión.

8.10 Adición electrofílica: transposiciones

Donde la estructura lo permite, (c) *la reacción va acompañada de transposiciones.* El producto a veces contiene el grupo Z ligado a un carbono que no estaba unido mediante un doble enlace en el sustrato; en otras ocasiones, el producto incluso tiene un esqueleto carbonado distinto del que presentaba el sustrato.

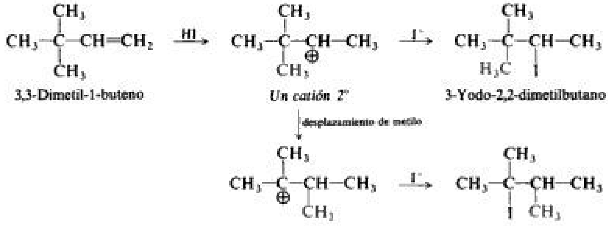
Estos productos «inesperados» pueden justificarse sin dificultad por transposiciones de los carbocationes propuestos como intermediarios. Las transposiciones siguen la misma pauta que hemos observado en nuestro estudio de los carbocationes en la sustitución S_N1 (Sec. 5.23) y en la eliminación E1 (Secs. 7.21 y 7.25).

La adición de cloruro de hidrógeno al 3-metil-1-buteno, por ejemplo, no sólo genera el 2-cloro-3-metilbutano esperado, sino también 2-cloro-2-metilbutano.



Puesto que un desplazamiento 1,2 de hidrógeno puede convertir el catión secundario inicialmente formado en otro terciario más estable, tal transposición va a ocurrir, derivándose gran parte del producto de este nuevo catión.

La adición de yoduro de hidrógeno al 3,3-dimetil-1-buteno no sólo da el 3-yodo-2,2-dimetilbutano esperado, sino también 2-yodo-2,3-dimetilbutano:



3,3-Dimetil-1-buteno — *Un catión 2°* — 3-Yodo-2,2-dimetilbutano

Un catión 3° — 2-Yodo-2,3-dimetilbutano

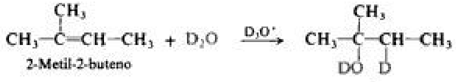
Observamos otra vez la conversión de un catión secundario en uno terciario, ahora mediante un desplazamiento 1,2 de un grupo metilo.

El cambio en el esqueleto carbonado que acompaña este último ejemplo de *adición* es idéntico al que acompaña dos reacciones del 3,3-dimetil-2-butanol: deshidratación (Sec. 7.25), una reacción de *eliminación*; y la conversión en el cloruro (Sec. 5.25), una *sustitución*. Este es un ejemplo particularmente representativo del tipo de prueba que dio origen a la idea de que estas reacciones aparentemente no relacionadas proceden por la vía del mismo intermediario: el carbocatión.

De toda la evidencia que apoya el mecanismo presentado para la adición electrofílica, la más poderosa es la existencia de las transposiciones, puesto que apuntan directamente al fondo del mecanismo: la formación del carbocatión.

8.11 Adición electrofílica: ausencia de intercambio de hidrógeno

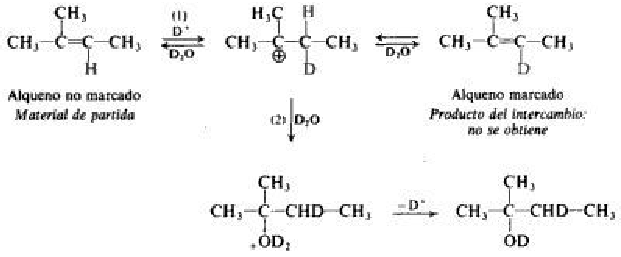
En la adición electrofílica, (d) *el alqueno no sufre un intercambio apreciable de hidrógeno*. La adición de D_2O al 2-metil-2-buteno en presencia de D_3O^+ da el alcohol deuterado I, como era de esperar.



2-Metil-2-buteno — I

Transcurrida la reacción hasta aproximadamente la mitad, se interrumpe y se aisla el alqueno no consumido. El análisis espectrométrico de masas indica la ausencia casi total de deuterio; es decir, el alqueno no sufre un intercambio apreciable de hidrógeno o deuterio.

¿Cuál es la importancia del hallazgo? [Esta técnica ya ha sido descrita (Sec. 7.18), de modo que deberíamos sospechar hacia dónde lleva la solución.] Consideremos lo que



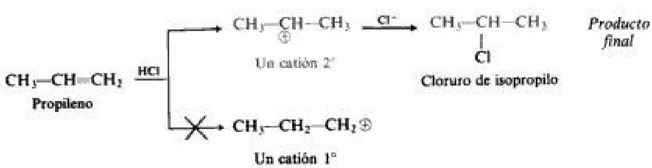
sucedería si los carbocationes se formaran rápida y reversiblemente en el paso (1) y luego, de vez en cuando, se combinaran lentamente con la base para completar la adición. En tal caso, la mayoría de los carbocationes perderían hidrógeno muchas veces para regenerar el alqueno antes de seguir hasta el producto. Pero en el carbocatión hay *dos* hidrógenos en el C-3: el protio (H), que siempre ha estado allí, y el deuterio (D), recientemente adquirido. Al revertir al alqueno, el carbocatión perdería con probabilidad similar —en realidad, con *mayor* probabilidad (*¿por qué?*)— tanto protio como deuterio, por lo que quedaría deuterio en el alqueno. Mientras está en la solución hasta la mitad de la reacción, la parte no consumida del alqueno intercambiaría gran parte de su protio por deuterio, y al ser recuperado se hallaría fuertemente deuterado; lo que es *contrario a los hechos*.

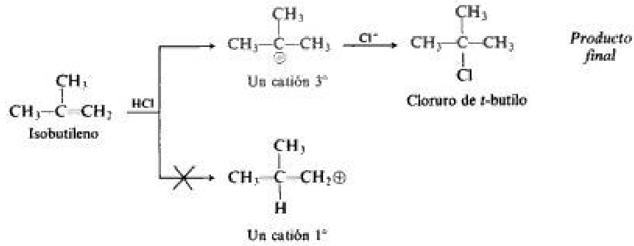
Esta evidencia prueba que *si* se forman carbocationes —y otras evidencias indican que *se generan*—, se combinan con la base mucho más velozmente de lo que revierten al alqueno. Esto significa que el paso (1) es el lento, el determinante de la velocidad, como muestra el mecanismo de la sección 8.9. La velocidad de la adición depende principalmente de la velocidad de formación del carbocatión.

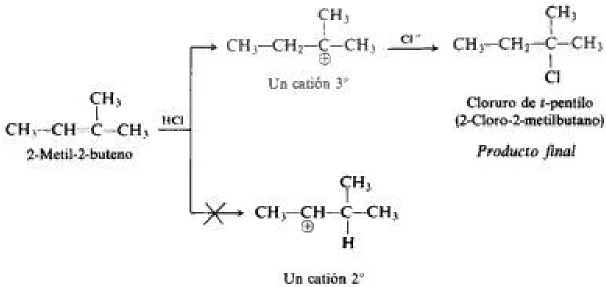
8.12 Adición electrofílica: orientación y reactividad

El mecanismo es consecuente con (e) la *orientación* de la adición de reactivos ácidos y con (f) el efecto de la estructura sobre las *reactividades relativas* de los alquenos.

A continuación se ilustra la adición del cloruro de hidrógeno a tres alquenos característicos, indicando los dos pasos del mecanismo. De acuerdo con la regla de Markovnikov, el propileno da cloruro de isopropilo; el isobutileno, cloruro de *t*-butilo, y el 2-metil-2-buteno, cloruro de *t*-pentilo.







Según el mecanismo, el hidrógeno del reactivo se adiciona a uno u otro de los dos carbonos con doble enlace, dando uno u otro de dos carbocationes posibles. Por ejemplo, si el hidrógeno va al C-2 del propileno, se forma el catión *n*-propilo; si va al C-1, se forma el catión isopropilo. Una vez generado, el carbocatión reacciona velozmente para dar el producto. El halogenuro obtenido depende del carbocatión que se genere en el primer paso. El hecho de que el propileno dé cloruro de isopropilo en lugar de *n*-propilo, demuestra que se forma el catión isopropilo en lugar del catión *n*-propilo —es decir, se forma *más rápido*—. De esta manera, en la adición electrofílica, la orientación está determinada por la velocidad relativa de dos reacciones en competencia: *la formación de uno u otro carbocatión.*

En cada uno de los ejemplos expuestos, el producto obtenido demuestra que en el primer paso se forma más velozmente un catión secundario que uno primario, o uno terciario que uno primario, o uno terciario que uno secundario. La observación de muchos casos de adición muestra que esta es una regla general: en la adición electrofílica, la velocidad de formación de carbocationes sigue la secuencia

Velocidad de formación de carbocationes $3° > 2° > 1° > CH_3^+$

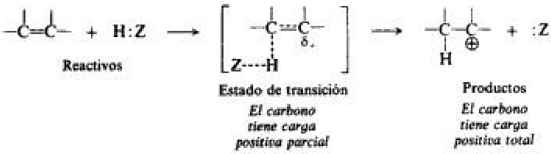
Al ordenar los carbocationes de acuerdo con la velocidad de su formación a partir de alquenos, encontramos una vez más (compárese con Sec. 5.22) que los hemos ordenado según sus estabilidades (Sec. 5.20).

Estabilidad de carbocationes $3° > 2° > 1° > CH_3^+$

Ahora podemos reformular la regla de Markovnikov: **la adición electrofílica a un doble enlace carbono-carbono implica la formación intermediaria del carbocatión más estable.**

Al igual que la regla de Saytzeff (Sec. 7.20), esta reformulación no sólo da una regla de aplicación más general, sino que conduce al factor realmente operacional.

¿Cómo podemos explicar el hecho de que la velocidad de formación de un carbocatión en la adición electrofílica depende de su estabilidad? Debemos comparar otra vez la estructura de los reactivos con la del estado de transición. En los reactivos, el hidrógeno está ligado a :Z, y los carbonos del doble enlace se mantienen unidos no sólo mediante un enlace σ, sino también por un enlace π. En los productos, el hidrógeno está ligado a uno de los carbonos; se ha roto el enlace π, y el otro carbono ha quedado con un sexteto de electrones solamente, por lo que tiene carga positiva. En el estado de transición, el enlace entre hidrógeno y :Z está parcialmente roto, y entre hidrógeno y carbono está parcialmente establecido. El enlace π está parcialmente roto, *y el carbono ha ganado parcialmente la carga positiva que llevará en el carbocatión.*



Los grupos liberados de electrones tienden a dispersar la carga positiva parcial que se está desarrollando sobre el carbono, estabilizando así el estado de transición. La estabilización del estado de transición reduce la E_{act} y permite una reacción más rápida (véase Figura 8.4). En la medida en que se haya roto el enlace π, el grupo orgánico posee el carácter del carbocatión que va a ser. En otras ocasiones, el mismo factor que estabiliza el carbocatión, la liberación de electrones, también estabiliza al carbocatión incipiente en el estado de transición. Nuevamente, vemos que *cuanto más estable es el carbocatión, más velozmente se forma.*

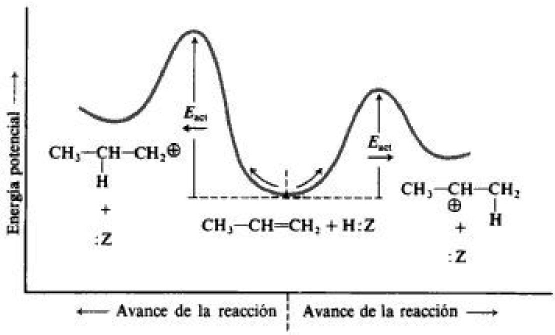


Fig. 8.4 Estructura molecular y orientación de la reacción. La estabilidad del estado de transición es paralela a la estabilidad del carbocatión: se forma más velozmente el carbocatión más estable.

Así es como la adición de un ion hidrógeno al doble enlace depende de la estabilidad del carbocatión en formación. Como es de esperar, este factor no sólo determina la **orientación** de la adición a un alqueno simple, sino también las **reactividades relativas** de alquenos diferentes.

Por lo común, los alquenos muestran el siguiente orden de reactividad hacia la adición de ácidos:

Reactividad de los alquenos hacia los ácidos

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 > CH_3CH{=}CHCH_3,\ CH_3CH_2CH{=}CH_2,\ CH_3CH{=}CH_2 >$$

$$> CH_2{=}CH_2 > CH_2{=}CHCl$$

El isobutileno, que forma un catión terciario, reacciona más velozmente que el 2-buteno, que forma uno secundario. El 1- y el 2-buteno, y el propileno, que forman cationes secundarios, reaccionan con mayor velocidad que el etileno, que forma un ion primario.

$$\underset{\text{Isobutileno}}{CH_3-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}{=}CH_2} + H{:}Z \longrightarrow \underset{\text{Un catión 3°}}{CH_3-\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{\oplus}{C}}}-CH_3} + {:}Z$$

$$\underset{\text{2-Buteno}}{CH_3CH{=}CHCH_3} + H{:}Z \longrightarrow \underset{\text{Un catión 2°}}{CH_3CH_2\underset{\oplus}{C}HCH_3} + {:}Z$$

$$\underset{\text{1-Buteno}}{CH_3CH_2CH{=}CH_2} + H{:}Z \longrightarrow \underset{\text{Un catión 2°}}{CH_3CH_2\underset{\oplus}{C}HCH_3} + {:}Z$$

$$\underset{\text{Propileno}}{CH_3CH{=}CH_2} + H{:}Z \longrightarrow \underset{\text{Un catión 2°}}{CH_3\underset{\oplus}{C}HCH_3} + {:}Z$$

$$\underset{\text{Etileno}}{CH_2{=}CH_2} + H{:}Z \longrightarrow \underset{\text{Un catión 1°}}{CH_3CH_2^{\oplus}} + {:}Z$$

Como sustituyentes, los halógenos tienden a atraer electrones. Al igual que la liberación de electrones por los grupos alquilo dispersa la carga positiva y estabiliza al carbocatión, la atracción de electrones por parte de los halógenos intensifica dicha carga y resta estabilidad al carbocatión. Hemos visto que esta atracción de electrones retarda la formación de carbocationes en la heterólisis (Sec. 5.25); de igual forma, hace más lenta su formación en la adición electrofílica. Por ejemplo, el cloruro de vinilo, $CH_2{=}CHCl$, es *menos* reactivo que el etileno.

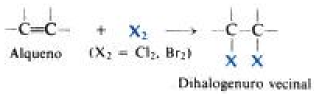
Cuando dijimos que el carbocatión es la base del mecanismo de la adición electrofílica, no sólo dimos a entender que es un intermediario, queríamos indicar que *la velocidad de formación del carbocatión* es la que determina el curso de la reacción, como en otras reacciones carbocatiónicas ya estudiadas.

Ahora comenzamos a apreciar el recurso poderoso con que contamos para tratar los

problemas que surgen de una amplia gama de reacciones que comprenden carbocationes. Sabemos que cuanto más estable es el ion, más velozmente se forma; que su estabilidad depende de la dispersión de su carga, y que la dispersión de la carga está determinada por los efectos electrónicos de los grupos unidos. Ya habíamos descubierto que este mismo enfoque nos permite tratar con hechos aparentemente tan diferentes como (a) las reactividades relativas de los sustratos en la sustitución S_N1; (b) la relativa facilidad de deshidratación de los alcoholes; (c) las reactividades relativas de los alquenos hacia la adición de ácidos; (d) la orientación de la adición de ácidos a los alquenos, y (e) el esquema de las transposiciones que pueden ocurrir en estas reacciones.

8.13 Adición de halógenos

El cloro o el bromo convierten fácilmente a los alquenos en compuestos saturados que contienen dos átomos de halógeno unidos a carbonos adyacentes; generalmente, el yodo no reacciona.



La reacción se efectúa simplemente mezclando ambos reactivos en un disolvente inerte como el tetracloruro de carbono. La adición procede velozmente a temperatura ambiente o inferior, y no necesita exposición a la luz ultravioleta; de hecho, evitamos deliberadamente

temperaturas más altas y exposición excesiva a la luz, además de la presencia de un exceso de halógeno, puesto que en tales condiciones la sustitución podría llegar a constituir una reacción secundaria importante.

Este proceso, sin duda, es el mejor método para la preparación de **dihalogenuros vecinales**. Por ejemplo,

$$\underset{\substack{\text{Eteno}\\\text{(Etileno)}}}{CH_2{=}CH_2} + Br_2 \xrightarrow{CCl_4} \underset{\text{1,2-Dibromoetano}}{CH_2Br{-}CH_2Br}$$

$$\underset{\substack{\text{Propeno}\\\text{(Propileno)}}}{CH_3CH{=}CH_2} + Br_2 \xrightarrow{CCl_4} \underset{\text{1,2-Dibromopropano}}{CH_3{-}CHBr{-}CH_2Br}$$

$$\underset{\substack{\text{2-Metilpropeno}\\\text{(Isobutileno)}}}{(CH_3)_2C{=}CH_2} + Br_2 \xrightarrow{CCl_4} \underset{\text{1,2-Dibromo-2-metilpropano}}{(CH_3)_2CBr{-}CH_2Br}$$

La adición de bromo es sumamente útil para detectar el doble enlace carbono-carbono. Una solución de bromo en tetracloruro de carbono es roja; el dihalogenuro, igual que el alqueno, es incoloro. La decoloración rápida de una solución de bromo es característica de los compuestos que contienen el doble enlace carbono-carbono. (Aunque esto no ocurre en todos los casos, véase Sec. 8.24.)

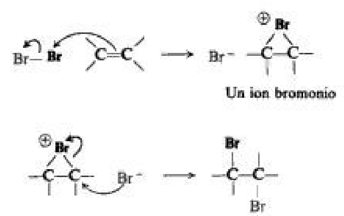
8.14 Mecanismos de la adición de halógenos

Se cree que la adición de halógenos a alquenos, como la de ácidos próticos, es una adición electrofílica en dos pasos, y el primero involucra la formación de un catión, que en la mayoría de los casos no es un carbocatión, sino algo nuevo para nosotros: un *ion halogenonio*. Veamos lo que es un ion halogenonio y la evidencia para su formación.

Utilicemos la adición del bromo como ejemplo. En el paso (1), el bromo es transferido deuna molécula de éste al alqueno: no a uno solo de los carbonos del doble enlace, sino a los dos, formando un **ion bromonio** cíclico.

(1)

(2)



El paso (1) representa efectivamente una adición electrofílica. Se transfiere bromo en forma de bromo *positivo*; es decir, sin un par de electrones, que quedan en el ion bromuro recién generado. En el paso (2), este ion bromuro, o más probablemente otro similar, reacciona con el ion bromonio para dar el producto: el dibromuro.

Lo que aquí se propone *no* es un complejo π (Sec. 13.10), en el que la nube π del alqueno (base) sujeta a la molécula de bromo (ácido). El bromo está unido con dos enlaces σ —uno a cada carbono— para establecer un anillo. No obstante, un complejo π de Br_2 molecular y el alqueno puede ser un precursor formado reversiblemente del ion bromonio.

La transferencia de un protón de un ácido fuerte a un alqueno, aunque nueva para nosotros, se ajusta a un marco familiar de reacciones ácido-base. ¿Cómo interpretaremos la transferencia de un bromo positivo de una molécula del halógeno? En principio, *se trata* de una reacción ácido-base, aunque no en el sentido de Lowry-Brønsted. Al igual que los alquenos son bases, los halógenos son ácidos del tipo de Lewis.

Esta reacción la comprenderemos mejor si modificamos nuestro enfoque. Un ácido es tal sólo en presencia de una base, y viceversa. De la misma manera, un electrófilo es tal sólo en presencia de un nucleófilo. Por definición, todo lo que reaccione con un electrófilo tiene que ser un nucleófilo, y, nuevamente, viceversa. Como químicos orgánicos, tendemos a hablar de reacciones desde la molécula orgánica, el sustrato. Decimos que éste sufre una sustitución nucleofílica o una adición electrofílica, pero en la sustitución nucleofílica, el sustrato actúa como electrófilo, y en la adición electrofílica, como nucleófilo. En el caso de una molécula de halógeno, la reacción con un alqueno es una sustitución nucleofílica. Actuando como nucleófilo, el alqueno se liga a uno de los bromos y desplaza al otro en forma de ion bromuro, que es el grupo saliente y, como ya sabemos, se trata de uno excelente.

¿Cuáles son los hechos en que se basa el mecanismo?

(a) el *efecto de la estructura del alqueno sobre la reactividad*;
(b) el *efecto de nucleófilos agregados* sobre los productos obtenidos;
(c) el hecho de que los halógenos se añaden con *estereoselectividad completa*, y en el sentido *anti*;
(d) la *observación directa de iones halogenonio* en condiciones superácidas, y
(e) la función de los iones halogenonio en los *efectos de grupos vecinos*.

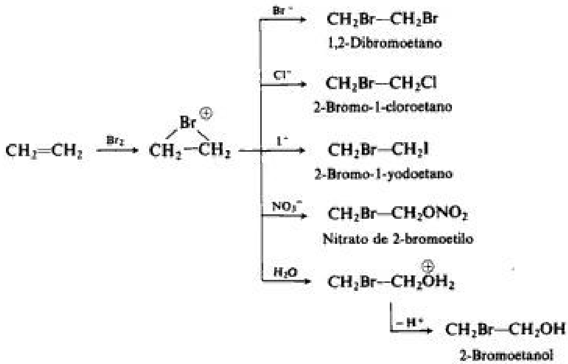
Examinaremos ahora los apartados (a) y (b) de esta evidencia. Trataremos (c) y (d) en las secciones 9.5 y 9.6, y (e) en las secciones 20.2 a 20.4.

Primero, tenemos (a) el *efecto de la estructura del alqueno sobre la reactividad*. Los alquenos, como ya vimos, presentan la misma reactividad a los halógenos que a los ácidos: los sustituyentes liberadores de electrones activan al alqueno, y los que atraen electrones, lo desactivan. Este hecho apoya el planteamiento de que la adición es efectivamente electrófila; que el alqueno actúa como fuente de electrones y que el halógeno actúa como ácido.

Segundo, tenemos (b) el *efecto de nucleófilos agregados* sobre los productos obtenidos. Si el ion halogenonio capaz de reaccionar con el ion halogenuro es el intermediario, entonces podemos esperar que reaccione con prácticamente cualquier ion negativo o molécula básica que le proporcionemos. El ion bromonio se forma en la reacción entre etileno y bromo, por ejemplo, y debería ser capaz de combinarse no sólo con ion bromuro, sino también —si estuvieran presentes— con iones fluoruro, yoduro y nitrato, o agua.

Los hechos concuerdan completamente con esta suposición. Cuando se burbujea etileno en una solución acuosa de bromo y cloruro de sodio, no sólo se obtiene el compuesto dibromo, sino también el compuesto bromoclorado y bromoalcohol. El cloruro de sodio

acuoso *solo* es completamente inerte frente al etileno; el ion cloruro o el agua sólo pueden reaccionar una vez formado el ion halogenonio por la acción del bromo. De manera similar, el bromo y el yoduro de sodio acuoso o el nitrato de sodio convierten al etileno en el compuesto bromoyodado o en el bromonitrato, además del dibromoderivado y el bromoalcohol, bromo en agua, sin añadir ningún otro ion, da el derivado dibromado y el bromoalcohol.



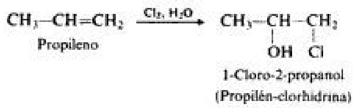
Pues bien, este trabajo cuidadoso ciertamente demuestra que el etileno reacciona con bromo para formar *algo* capaz de reaccionar con los demás nucleófilos —pero no es necesariamente un ion bromonio—. Basados en esta sola prueba, el catión intermediario podría ser el carbocatión simple abierto $BrCH_2CH_2^+$. Como veremos en las secciones 9.5 y 9.6, la *estereoquímica* de la reacción es la que nos condujo al concepto de un ion bromonio intermediario, este concepto está apoyado por la observación de dichos iones.

8.15 Formación de halohidrinas: adición de los elementos de los ácidos hipohalogenosos

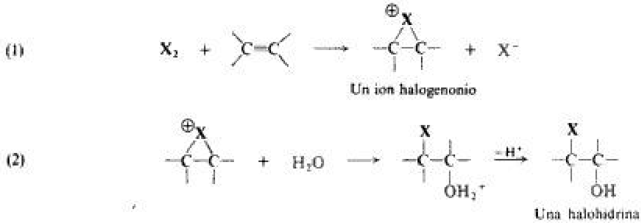
Vimos (Sec. 8.14) que la adición de cloro o bromo, en presencia de agua, puede dar compuestos que contienen halógeno y un grupo hidroxilo en átomos de carbono adyacentes. Así pues, estos compuestos son cloro o bromoalcoholes, y suelen llamarse **halohidrinas**: *cloro* o *bromohidrinas*. En condiciones apropiadas, pueden llegar a ser los productos principales. Por ejemplo,



2-Bromoetanol
(Etilén-bromohidrina)



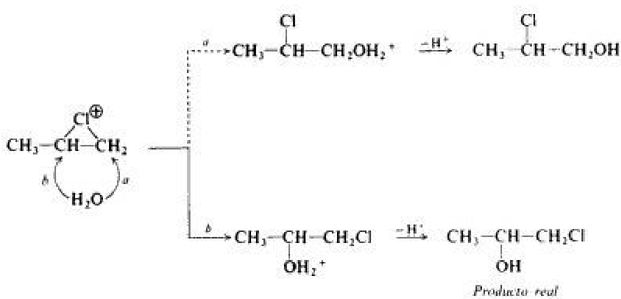
Existen pruebas, que no podemos presentar aquí, de que estos compuestos no se forman por adición de los ácidos hipohalogenosos, HOX, sino por reacción del alqueno con halógeno y agua, sucesivamente, como se indicó en la sección 8.14.



Se adiciona el halógeno (paso 1) para generar el ion halogenonio, el cual reacciona, en parte, con agua (paso 2), no con ion bromuro, para dar alcohol protonado. Cualquiera que sea el mecanismo, el resultado es la adición de los elementos de un ácido hipohalogenoso (HO— y —X), la reacción se suele citar de esa manera.

Podemos apreciar que el propileno da la clorohidrina, en la que el cloro está ligado al carbono terminal. Este es un comportamiento típico para un alqueno asimétrico; la orientación sigue la regla de Markovnikov, ya que el halógeno positivo va al mismo carbono al que iría el hidrógeno de un reactivo prótico.

Pues bien, esta orientación sería perfectamente comprensible si el intermediario fuera un carbocatión abierto: la adición inicial de halógeno genera el carbocatión más estable —un secundario, en el caso del propileno—. Pero la estereoquímica indica que en la formación de halohidrinas el intermediario también es un ion halogenonio cíclico. La orientación depende de qué carbono del catión sufre el ataque nucleofílico del agua: el carbono terminal (vía *a*) o el central (vía *b*). El producto obtenido indica que (*b*) es la vía fuertemente favorecida.

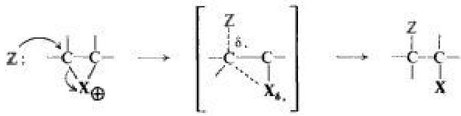


Como veremos (Sec. 9.6), la estereoquímica de la formación de halohidrinas indica poderosamente que este ataque nucleofílico es del tipo S_N2: la ruptura del enlace carbono-halógeno y la formación del enlace carbono-oxígeno suceden en un solo paso. Vimos que la reactividad en S_N2 depende típicamente del impedimento estérico (Sec. 5.15). ¿Cómo, entonces, podemos explicar el ataque preferencial al carbono *más impedido* del ion halogenonio?

Ya habíamos establecido que, en una reacción S_N2, el carbono pierde electrones con el grupo saliente y los gana con el nucleófilo, de modo que el resultado no se hace apreciablemente positivo o negativo en el estado de transición; los factores electrónicos carecen de importancia, mientras los estéricos controlan en gran medida la reactividad.

Sin embargo, aquí el sustrato es un ion halogenonio. La unión entre carbono y halógeno es muy débil: en parte, debido a la tensión angular en el anillo de tres átomos (Sección 12.7), pero principalmente porque el halógeno, después de todo, está compartiendo un segundo par de electrones y soportando una carga positiva. Por esto, el halógeno es un *grupo saliente extremadamente bueno*. (*Considérese* que el grupo saliente no es un ion halogenuro —de por sí un buen grupo saliente—, sino un halógeno neutro, ya ligado a otro carbono.)

Por otra parte, el nucleófilo es débil: el agua. Aun cuando en el estado de transición hay enlaces parcialmente rotos y parcialmente formados, la ruptura ha avanzado más que la formación de enlaces; el grupo saliente ha quitado electrones en un grado mucho mayor de los que aporta el nucleófilo, de modo que el carbono ha adquirido una carga positiva considerable.



Estado de transición
La ruptura de enlace excede a la formación: carga positiva sobre el carbono

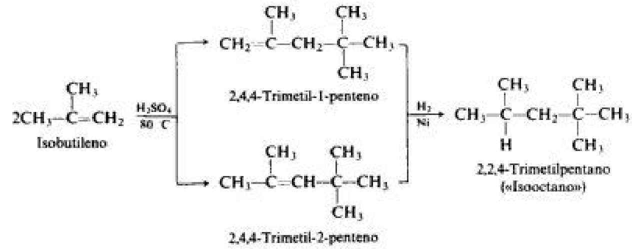
La aglomeración, por otra parte, es relativamente poco importante, debido a que el grupo saliente y el nucleófilo están lejos. Por tanto, la estabilidad del estado de transición está determinada principalmente por factores electrónicos, no estéricos. Tal reacción la describimos como de *carácter* S_N1 considerable. El ataque no ocurre en el carbono menos impedido, sino *en el que mejor puede acomodar una carga positiva*.

Así, la orientación observada es la supuesta si el intermediario fuera un carbocatión abierto. Veremos que este tipo de orientación se observa corrientemente en casos como éste, en el que hay un intermediario cíclico de tres átomos con enlaces débiles al grupo saliente: el *ion mercurinio* (Sec. 17.9), por ejemplo, o un *epóxido protonado* (Sec. 19.13).

8.16 Adición de alquenos. Dimerización

En condiciones apropiadas, el isobutileno es convertido por el ácido sulfúrico o fosfórico en una mezcla de dos alquenos de fórmula molecular C_8H_{16}. La hidrogenación de cualquiera de estos alquenos produce el mismo alcano 2,2,4-trimetilpentano (Sec. 3.30). Por tanto, ambos alquenos son isómeros que sólo difieren en la posición del doble enlace. (*Problema*: Si

no fuera así, ¿podrían ser isómeros geométricos?) Al estudiar estos alquenos por los métodos que se presentan al final de este capítulo (Sec. 8.23), se encuentra que tienen las estructuras indicadas:

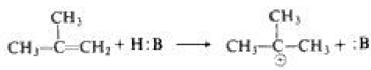


Puesto que los alquenos producidos tienen exactamente el doble de átomos de carbono e hidrógeno que el isobutileno original, se conocen como **dímeros** (*di* = dos, *meros* = parte) del isobutileno, y la reacción se denomina **dimerización**. Otros alquenos sufren dimerizaciones similares.

Veamos si podemos establecer un mecanismo aceptable para esta dimerización. Existe gran número de octenos isómeros; si nuestro mecanismo nos llevara justo a los dos que realmente se forman, supondría un apoyo considerable.

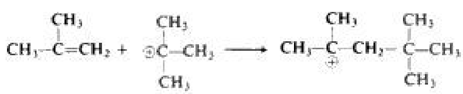
Dado que la reacción es catalizada por ácidos, escribamos como paso (1) la adición de un ion hidrógeno al isobutileno para formar el carbocatión; el catión terciario es el ion preferido, por supuesto.

(1)



Un carbocatión sufre reacciones que proporcionan electrones para completar el octeto del átomo de carbono cargado positivamente. El doble enlace carbono-carbono es una fuente electrónica excelente, por lo que un carbocatión bien puede ir hacia él en busca de electrones. En consecuencia, pongamos como paso (2) la adición del catión *t*-butilo al isobutileno; la orientación de la adición nuevamente es tal que resulta el catión terciario más estable. El paso (2) logra la unión de dos unidades de isobutileno, lo que, desde luego, es necesario para justificar los productos.

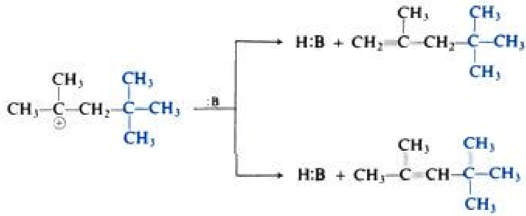
(2)



¿Qué es lo más probable que suceda con el nuevo carbocatión? Podríamos suponer que se adicione a otra molécula de alqueno, generando una más grande aún; en ciertas condiciones, esto es lo que sucede. Sin embargo, sabemos que en las condiciones descritas esta reacción se detiene en compuestos de ocho carbonos, y que éstos son alquenos. Evidentemente, el carbocatión sufre una reacción conocida: la pérdida de un ion hidrógeno

(paso 3). Puesto que el protón puede perderse en cualquiera de los lados de la carga positiva, deberían obtenerse dos productos.

(3)



Resulta que los productos pronoticados para nuestro mecanismo, son precisamente los que se obtienen. El hecho de que podamos vaticinarlo, basados tan sólo en las propiedades fundamentales de los carbocationes tal como las entendemos, evidentemente constituye un apoyo importante para toda la teoría carbocatiónica.

Por lo que hemos estudiado aquí, podemos agregar una reacción más a la lista de la sección 7.15. **Un carbocatión puede**:

(d) adicionarse a un alqueno para generar un carbocatión más grande.

Hemos analizado esta dimerización, no por su gran importancia industrial —se sintetiza «isooctano» mediante un proceso nuevo de menor costo—, sino por lo que revela acerca de carbocationes y alquenos. La unión de carbocationes (o especies semejantes) a sistemas de electrones π es una reacción de un tipo fundamental que se presenta en la química orgánica común (Secs. 15.8 y 36.5) y en la biogénesis —en una forma modificada—, la secuencia de reacciones mediante la cual se forma un compuesto en sistemas vivos, plantas o animales (Sec. 10.31 y Problema 22, Cap. 10).

8.17 Adición de alcanos. Alquilación

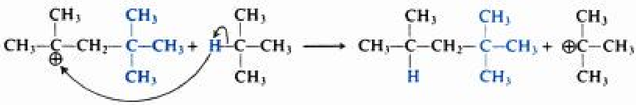
Veamos ahora el método industrial que se emplea actualmente para producir grandes cantidades de 2,2,4-trimetilpentano («isooctano»), consumidas en forma de gasolina de alto octanaje (Sec. 3.30). Al hacer esto aprenderemos más acerca de las propiedades fundamentales de los carbocationes —y algo sorprendente sobre los alcanos—. Cuando se hacen reaccionar isobutileno e isobutano en presencia de un catalizador ácido, forman directamente 2,2,4-trimetilpentano. Esta reacción es, en efecto, la adición de un alcano a un alqueno.



El mecanismo aceptado comúnmente para esta **alquilación** se fundamenta en el estudio de muchas reacciones relacionadas y comprende en el paso (3) una reacción de carbocationes que no hemos tratado previamente.

(1) 

(2) 

(3) 

a continuación, (2), (3), (2), (3), etc.

Los dos primeros pasos son idénticos a los de la reacción de dimerización. En el paso (3), un carbocatión arranca un átomo de hidrógeno *con su par de electrones* (esencialmente un **ion hidruro**) de una molécula de alcano. Esta separación del ion hidruro genera un alcano de ocho carbonos y un nuevo carbocatión para continuar la cadena. Como es de suponer, esta sustracción sucede de modo que resulta el catión *t*-butilo en vez del menos estable catión isobutilo (1°).

Este no es nuestro primer encuentro con la transferencia de ion hidruro a un carbono electrónicamente deficiente; vimos prácticamente lo mismo en los desplazamientos 1,2 que acompañan a las transposiciones de carbocationes (Sec. 5.23). La transferencia allí era *intramolecular* (dentro de una molécula); aquí es *intermolecular* (entre moléculas). Esta reacción demuestra que un carbocatión es un ácido muy fuerte. Al mismo tiempo ilustra algo supuesto anteriormente (Sec. 3.18): que la «inercia» de los alcanos es muy exagerada. Un alcano reacciona con facilidad y también en forma heterolítica con un ácido suficientemente fuerte como reactivo.

Ahora, actualicemos nuestra lista de reacciones de carbocationes. **Un carbocatión puede:**

(a) combinarse con un ion negativo o una molécula básica;
(b) transponerse a un carbocatión más estable;
(c) eliminar un protón para formar un alqueno;
(d) agregarse a un alqueno para generar un carbocatión más grande;
(e) quitar un ion hidruro a un alcano.

Un carbocatión formado según (b) o (d) puede experimentar luego cualquiera de las reacciones.

Vemos que todas las reacciones de un carbocatión tienen un fin común: *proporcionan un par de electrones para completar el octeto de un carbono con carga positiva.*

8.18 Adición de radicales libres. Mecanismo de la adición de HBr iniciada por peróxidos

En ausencia de peróxidos, el bromuro de hidrógeno se adiciona a los alquenos de acuerdo con la regla de Markovnikov; en presencia de aquéllos, se invierte la dirección de la adición (Sec. 8.6).

Para explicar este *efecto peróxido*, Kharasch y Mayo propusieron que la adición puede suceder por dos mecanismos enteramente diferentes: adición según Markovnikov por el mecanismo iónico que acabamos de estudiar, y adición antiMarkovnikov por un mecanismo de radicales libres. Los peróxidos inician la reacción con radicales libres; en su ausencia [o si se agrega un inhibidor (Sec. 8.6)], la adición sigue la vía iónica usual.

La esencia del mecanismo consiste en que el hidrógeno y el bromo se agregan al doble enlace homolíticamente, en vez de heterolíticamente; el producto intermediario es un *radical libre*, en lugar de un carbocatión. Esta es una reacción en cadena, al igual que la halogenación de alcanos, pero ahora es una adición en vez de una sustitución.

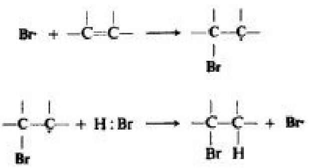
(1) peróxidos ⟶ Rad·

(2) Rad· + H:Br ⟶ Rad:H + Br·

Pasos iniciadores de la cadena

(3)

(4)



Pasos propagadores de la cadena

a continuación, (3), (4), (3), (4), etc.

La descomposición del peróxido (paso 1) para generar radicales libres es una reacción bien conocida. El radical libre así formado quita hidrógeno al bromuro (paso 2), liberando un átomo de bromo, que se une (paso 3) a uno de los carbonos del doble enlace; al hacer esto utiliza su electrón impar y *uno* de los electrones π. El otro carbono queda con un electrón impar, con lo que el alqueno se convierte en radical libre.



Adición de radical libre

Este radical libre, al igual que el generado inicialmente del peróxido, le quita hidrógeno al bromuro de hidrógeno (paso 4). Se completa así la adición, habiéndose generado un nuevo átomo de bromo para continuar la cadena. Al igual que en la halogenación de alcanos, cada cierto tiempo se combina una partícula con otra, o es capturada por las paredes del reactor, y se interrumpe la cadena.

Este mecanismo se apoya firmemente en los hechos. El que sólo unas pocas moléculas de peróxido pueden cambiar la orientación de la adición de muchas moléculas de bromuro de hidrógeno, es un firme indicio de que se trata de una reacción en cadena, como lo es el hecho de que unas pocas moléculas de inhibidor pueden evitar este cambio de orientación. No es

de sorprender que estos mismos compuestos sean inhibidores eficientes de muchas otras reacciones en cadena. Aunque su modo exacto de accionar se desconoce, parece evidente que interrumpen la cadena, posiblemente por formación de radicales no reactivos.

No debemos confundir los efectos de los peróxidos, que pueden haberse formado por la acción del oxígeno, con los efectos de este último. Los peróxidos *inician* reacciones con radicales libres; el oxígeno, las *inhibe* (véase Sec. 2.14).

El mecanismo implica la adición de un átomo de bromo al doble enlace; por tanto, es apoyado por el hecho de que la adición antiMarkovnikov no sólo es provocada por la presencia de peróxidos, sino también por irradiación con luz de una longitud de onda de la que se sabe que disocia el bromuro de hidrógeno en átomos de hidrógeno y bromo.

La adición de bromuro de hidrógeno catalizada por luz ha sido estudiada recientemente para varios alquenos por medio de la espectroscopia RSE (resonancia del espín electrónico), que no sólo puede detectar la presencia de radicales libres en concentraciones extremadamente bajas, sino que además puede proporcionar información acerca de sus estructuras (véase Sec. 16.17). Se demuestra así la presencia de radicales libres orgánicos en concentraciones apreciables, lo que concuerda con el mecanismo.

8.19 Orientación de la adición de radicales libres. Factores polares

¿Cómo explicamos el hecho de que la adición de radicales libres del bromuro de hidrógeno sucede con orientación opuesta a la electrofílica? Comparemos ambos tipos de adición en el propileno.

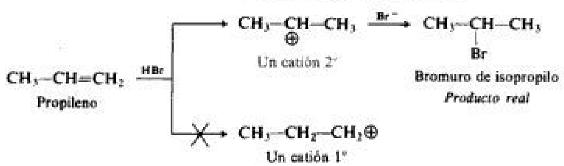
La adición electrofílica proporciona bromuro de isopropilo, porque el catión isopropilo se genera más velozmente que el catión *n*-propilo. Esto ya lo hemos justificado: el catión de isopropilo es el más estable, y los mismos factores que lo estabilizan, también estabilizan el estado de transición que conduce a su formación (Sec. 8.12).

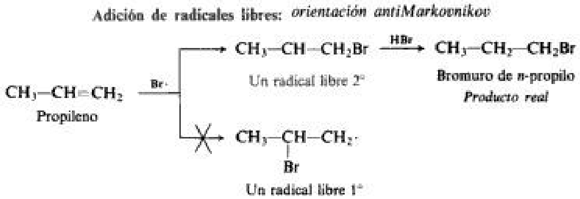
La adición de radicales libres produce el bromuro de *n*-propilo, porque se genera más velozmente el radical libre secundario que el primario. Ahora bien, ¿por qué sucede esto? El estudio de la adición de numerosos radicales libres diferentes a muchos alquenos distintos incluye tres factores:

(a) la estabilidad del radical libre que se está formando;
(b) factores polares, y
(c) factores estéricos.

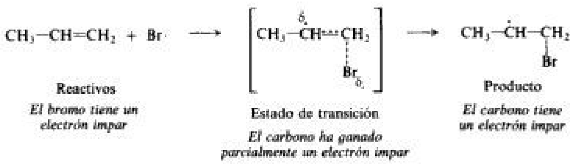
Estudiemos cada uno de ellos, utilizando como ejemplo la adición de radicales libres del HBr. Como siempre, cuando nos ocupamos de la velocidad relativa, hay que considerar el estado de transición para la reacción, y ver cómo puede ser afectada su estabilidad por cada uno de estos factores.

Adición electrofílica: *orientación según Markovnikov*





Comencemos con la **estabilidad del radical libre que se forma**. Este factor ya es familiar (Sec. 3.26). En el estado de transición, el enlace entre el bromo y uno de los carbonos está parcialmente formado. El enlace π está parcialmente roto, y el otro carbono tiene ganado, en parte, el electrón impar que portará en el radical libre intermediario.



El grupo orgánico posee, en cierto grado, el carácter de radical libre que ha de llegar a ser. Los factores que estabilizan el radical libre también lo hacen con el radical incipiente en el estado de transición. En nuestro ejemplo, se forma el radical secundario más velozmente que el primario, porque es más estable. Por tanto, esta interpretación es la más obvia: la velocidad de reacción depende del carácter de radical libre del estado de transición.

Numerosas observaciones en otros campos de la química de radicales libres han dejado en claro que las reacciones de radicales libres pueden verse afectadas —e incluso controladas— por **factores polares** (Sec. 36.4). Aun cuando los radicales libres son neutros, presentan ciertas tendencias a ganar o perder electrones, por lo que tienen algo del carácter de reactivos electro o nucleofílicos. Los estados de transición para sus reacciones pueden ser polares, en los que la parte de radicales libres adquiere una carga parcial negativa o positiva a expensas del sustrato.

Ahora bien, debido a su electronegatividad, sería de esperar que el átomo de bromo fuese *electrofílico*. En el estado de transición, el bromo mantiene más de su cuota de electrones a expensas del alqueno. El estado de transición es así polar, y la parte de sustrato no sólo tiene carácter de radical libre, sino también carbocatiónico. La estabilidad del estado de transición, y por tanto la velocidad de reacción, depende de la capacidad del sustrato para acomodar al electrón impar y la carga positiva parcial.



El factor polar favorecerá entonces la orientación que coloque la carga sobre el carbono que mejor la puede acomodar. En nuestro ejemplo, la adición de Br· al C-1 se ve favorecida, puesto que así se desarrolla la carga positiva en el C-2, en lugar de en el C-1; el carácter de carbocatión secundario es más estabilizante que el primero.

Por último, tenemos el **factor estérico**. La adición de un radical libre al carbono C-1 terminal está menos impedida que la adición al C-2; el estado de transición presenta menor aglomeración (compárese con Sec. 5.15), por lo que es más estable.

En la reacción particular que estamos estudiando, la adición de radicales libres del bromuro de hidrógeno, se espera que los tres factores favorezcan la generación del mismo intermediario y, por consiguiente, den lugar a la misma orientación. La pregunta es: ¿Cuál es la importancia relativa de cada uno? ¿Cuál es el factor controlador, si es que hay uno?

La respuesta es difícil. No cabe duda que existe cada uno de los factores, y de que puede ser dominante en el sistema adecuado. La adición de radicales libres a dienos conjugados (Sec. 10.28) y estirenos (Sec. 15.21) es evidentemente controlada por la estabilidad del radical en formación. La orientación de la adición de radicales muy voluminosos, como $\cdot CBr_3$, está determinada muy probablemente por factores estéricos. La adición de radicales fuertemente electrófilos, como $\cdot CF_3$, está sometida a efectos polares marcados —en particular, cuando el alqueno también contiene sustituyentes con tendencias notorias a la atracción o liberación de electrones.

Sin embargo, cada uno de estos ejemplos representa un caso extremo: se forma un radical muy estable; el reactivo es un radical muy voluminoso o muy electrófilo. ¿Qué nos indica esto en el caso de la adición del átomo de bromo —moderadamente electrofílico y no demasiado grande— a un alqueno simple, con formación del único radical secundario moderadamente estable? Probablemente que los tres factores pueden estar operando.

La orientación en la adición electrofílica y en la de radicales libres del bromuro de hidrógeno está determinada por la formación preferencial de la partícula más sustituida: un carbocatión o un radical libre. La orientación se invierte, sencillamente porque se adiciona primero el hidrógeno en la reacción electrofílica; en la de radicales libres lo hace primero el bromo.

8.20 Otras adiciones de radicales libres

En los años posteriores al descubrimiento del efecto peróxido se han encontrado docenas de reactivos (en su mayoría, por Kharasch), aparte del HBr, que se adicionan a alquenos en presencia de peróxidos o luz. Para estas reacciones, también se aceptan mecanismos de radicales libres análogos.

Así, por ejemplo, para la adición del tetracloruro de carbono a un alqueno

$$RCH{=}CH_2 + CCl_4 \xrightarrow{\text{peróxidos}} \underset{\substack{|\\ Cl}}{RCH}{-}CH_2{-}CCl_3$$

se ha propuesto el mecanismo siguiente:

(1) $$\text{peróxido} \longrightarrow \mathbf{Rad\cdot}$$

(2) $$\mathbf{Rad\cdot} + Cl{:}CCl_3 \longrightarrow Rad{:}Cl + \mathbf{\cdot CCl_3}$$

$$(3) \qquad \cdot CCl_3 + RCH{=}CH_2 \longrightarrow R\dot{C}H{-}CH_2{-}CCl_3$$

$$(4) \qquad R\dot{C}H{-}CH_2{-}CCl_3 + Cl{:}CCl_3 \longrightarrow \underset{\displaystyle Cl}{RCH}{-}CH_2{-}CCl_3 + \cdot CCl_3$$

a continuación, (3), (4), (3), (4), etc.

Otro ejemplo de adición de radicales libres lo encontraremos en la próxima sección —la *polimerización*—, reacción que ha sido parte importante de la creación de esta era de plásticos.

8.21 Polimerización de alquenos por medio de radicales libres

Cuando se calienta etileno con oxígeno bajo presión, se obtiene un compuesto de elevado peso molecular (alrededor de 20 000), que esencialmente es un alcano de cadena muy larga. Este compuesto está formado por muchas unidades etilénicas, y se llama *polietileno*. Lo conocemos como material plástico para embalajes.

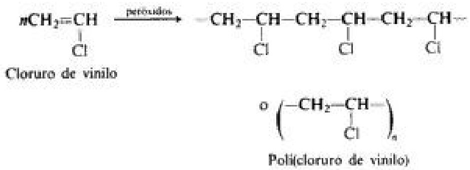
$$nCH_2{=}CH_2 \xrightarrow{O_2,\ \text{calor, presión}} {\sim}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{\sim}$$

$$\text{o } ({-}CH_2CH_2{-})_n$$

Polietileno

La formación de polietileno es un ejemplo del proceso llamado **polimerización**: *la unión de muchas moléculas pequeñas para dar origen a moléculas muy grandes*. El compuesto formado por estas grandes moléculas se denomina **polímero** (del griego *poli* + *meros*, muchas partes). Los compuestos simples con los que se hacen los polímeros se conocen como **monómeros** (*mono*, uno).

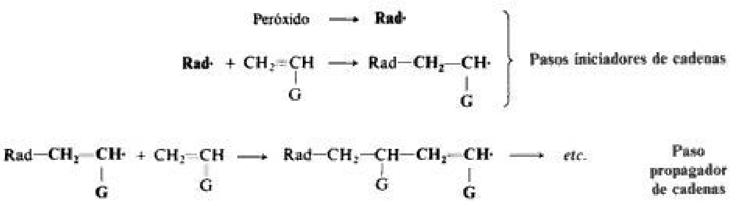
La polimerización de etilenos sustituidos genera compuestos, cuyas estructuras presentan cadenas largas del polietileno, con sustituyentes unidos a intervalos más o menos regulares. Así, por ejemplo, el cloruro de vinilo se convierte en *poli(cloruro de vinilo)*, el cual



se emplea para hacer discos de fonógrafo, mangueras plásticas y —plastificado con ésteres de alto punto de ebullición—, impermeables, cortinas para baño, revestimientos para metales y telas para tapicería.

Muchos otros grupos ($-COOCH_3$, $-CH_3$, $-C_6H_5$, por ejemplo) pueden estar unidos a los carbonos del doble enlace. Estos etilenos sustituidos se polimerizan con cierta facilidad, dando origen a plásticos de propiedades físicas y usos diferentes, pero el proceso de polimerización y la estructura del polímero son básicamente iguales que para el etileno o el cloruro de vinilo.

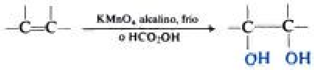
La polimerización debe contar con la presencia de una pequeña cantidad de un **iniciador**. Entre los más comunes se encuentran los peróxidos, que operan rompiéndose para generar un radical libre. Este radical se une a la molécula del alqueno formando así otro radical libre, que se agrega a otra molécula de alqueno para generar un radical más grande que, a su vez, se une a otra molécula de alqueno, y así sucesivamente. La cadena se termina por pasos, como la unión de dos radicales, que consumen, pero no generan radicales.



Este tipo de polimerización, que consume en cada paso una partícula reactiva y produce otra similar, es un ejemplo de *polimerización por reacción en cadena*. En secciones posteriores veremos la polimerización en cadena que no se realiza por medio de radicales, sino por iones orgánicos, o dentro de la esfera de coordinación de algún metal complejo de transición. También estudiaremos la *polimerización por etapas*, que implica una serie de reacciones, cada una de las cuales es, esencialmente, independiente de las otras.

8.22 Hidroxilación. Formación de 1,2-dioles

Ciertos agentes oxidantes convierten los alquenos en **1,2-dioles**: dihidroxialcoholes que contienen dos grupos —OH en carbonos adyacentes. (También se conocen como *glicoles.*) Su formación se reduce a la adición de dos grupos hidroxilo al doble enlace.



Un 1,2-diol

De los numerosos agentes oxidantes que pueden causar hidroxilación, dos de los empleados más comúnmente son (a) *permanganato* de potasio ($KMnO_4$) alcalino y frío, y (b) *peroxi ácidos*, como el ácido peroxifórmico (HCO_2OH).

Por ser el permanganato uno de los agentes oxidantes más importantes en química orgánica, quizá sea adecuado familiarizarnos ahora con algunas de sus características generales. Es un oxidante poderoso, por lo que hay que elegir cuidadosamente las condiciones —acidez o alcalinidad, temperatura, cantidad del reactivo a utilizar— para evitar una sobreoxidación; esto es, llevar la reacción más allá del estado de oxidación deseado. Un problema importante es el de la solubilidad: poner en contacto el permanganato soluble en agua con el sustrato, que muchas veces es insoluble en agua. Sin embargo, muchos de los disolventes que se usan a menudo para juntar reactivos polares y no polares —alcoholes, por ejemplo— son oxidados por el permanganato. En años recientes, este problema ha sido parcialmente resuelto por el empleo de catalizadores de transferencia de fase (Sec. 6.7). Los iones de amonio cuaternarios pueden transportar iones permanganato de una capa acuosa a una no acuosa (benceno, por ejemplo, o diclorometano), donde espera el sustrato. Los éteres corona (Sec. 19.10) pueden formar complejos con iones potasio, con lo que el $KMnO_4$ sólido se hace soluble en benceno; el «benceno púrpura» resultante es un excelente agente oxidante.

La *hidroxilación con permanganato* se lleva a cabo agitando juntos, y a temperatura ambiente, el alqueno y la solución acuosa de permanganato: esta última solución es neutra —la reacción genera OH^-—, o mejor, ligeramente alcalina. Utilizando soluciones de «benceno púrpura», se logran, a veces, mejores rendimientos. Lo importante aquí es la aplicación de *condiciones suaves.* Se evita el calor y la adición de ácido, ya que estas condiciones más vigorosas promueven una oxidación adicional del diol, con escisión del doble enlace carbono-carbono (Sec. 8.23).

La *hidroxilación con ácido peroxifórmico* se lleva a cabo dejando durante unas horas el alqueno con una mezcla de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico, HCOOH, y luego

calentando con agua el producto para hidrolizar ciertos compuestos intermediarios. Por ejemplo:

$$\underset{\text{Etileno}}{3CH_2{=}CH_2} + 2KMnO_4 + 4H_2O \longrightarrow \underset{\text{1,2-Etanodiol}}{3\underset{OH}{CH_2}{-}\underset{OH}{CH_2}} + 2MnO_2 + 2KOH$$

$$\underset{\text{Propileno}}{CH_3{-}CH{=}CH_2} \xrightarrow{HCO_2OH} \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{1,2-Propanodiol}}{CH_3{-}\underset{OH}{CH}{-}\underset{OH}{CH_2}}$$

La hidroxilación de alquenos es el método más importante para la síntesis de 1,2-dioles, con la característica especial de que permite el *control estereoquímico* mediante la elección del reactivo (Sec. 19.13).

La oxidación con permanganato es la base de una prueba analítica útil conocida como ensayo de Baeyer (Sec. 8.24).

8.23 Escisión: determinación de la estructura por degradación. Ozonólisis

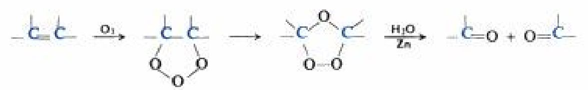
Hemos estudiado las reacciones de adición de los alquenos; en el capitulo 10 trataremos sus reacciones de sustitución. Pero hay un tercer tipo general de reacción de alquenos, la **escisión**: una reacción donde se corta completamente el doble enlace, y la molécula del alqueno se convierte en dos más pequeñas.

El reactivo clásico para la escisión del doble enlace carbono-carbono es el ozono. La **ozonólisis** (ruptura por ozono) se realiza en dos etapas: la primera es la adición de ozono al doble enlace para formar un *ozónido*, y la segunda, la hidrólisis de éste para dar los productos de la escisión.

Se hace pasar ozono gaseoso por una solución del alqueno en algún disolvente inerte, como tetracloruro de carbono; la evaporación del disolvente deja al ozónido en forma de un aceite viscoso. Este compuesto inestable y explosivo no se purifica sino que se trata directamente con agua, generalmente en presencia de un agente reductor.

En los productos de la escisión se encuentra un oxígeno unido por un doble enlace a cada uno de los carbonos doblemente enlazador originales.

Ozonólisis

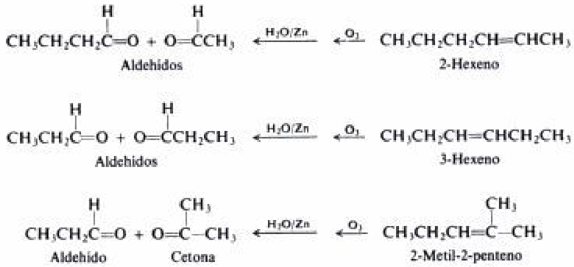


Alqueno — Molozónido — Ozónido — Productos de la escisión (Aldehídos y cetonas)

Estos compuestos que contienen el grupo C=O se llaman *aldehídos* y *cetonas*; por el momento sólo necesitamos saber que son sustancias fácilmente identificables (Sec. 21.15). La función del agente reductor, que a menudo es polvo de cinc, es evitar la formación de

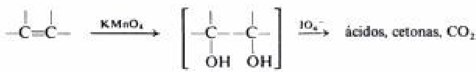
peróxido de hidrógeno, que puede reaccionar con aldehídos y cetonas. (Para facilitar el aislamiento, frecuentemente se convierten los aldehídos, RCHO, en ácidos, RCOOH.)

Conociendo el número y el ordenamiento de los átomos de carbono de estos aldehídos y cetonas, podemos reconstruir la estructura del alqueno original. Por ejemplo, para los tres hexilenos isómeros, tenemos:

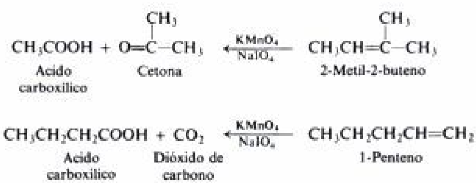


Un enfoque general para determinar la estructura de un compuesto es la **degradación**, o sea, la ruptura de la sustancia desconocida en varios fragmentos menores fácilmente identificables. La ozonólisis es un medio de degradación típico.

Otro método de degradación, que da esencialmente la misma información, es la oxidación por peryodato de sodio ($NaIO_4$) en presencia de *cantidades catalíticas* de permanganato. El peryodato se utiliza mucho para escindir 1,2-dioles (Secs. 18.10 y 38.6). El permanganato hidroxila el doble enlace (Sec. 8.22) para dar 1,2-diol, con lo que se reduce al estado de manganato. Luego, el peryodato (a) escinde el 1,2-dil y (b) reoxida el manganato a permanganato, por lo que la reacción se sigue desarrollando.



En lugar de aldehídos, RCHO, se obtienen generalmente ácidos carboxílicos, RCOOH. Un grupo terminal $=CH_2$ se oxida a CO_2. Por ejemplo:



8.24 Análisis de alquenos

El grupo funcional de un alqueno es el doble enlace carbono-carbono. Por consiguiente, para caracterizar un compuesto desconocido como alqueno, debemos demostrar que sufre las reacciones típicas de ese doble enlace. Puesto que hay tantas reacciones de ese tipo, podríamos pensar en principio que es una tarea sencilla; pero consideremos el problema detenidamente.

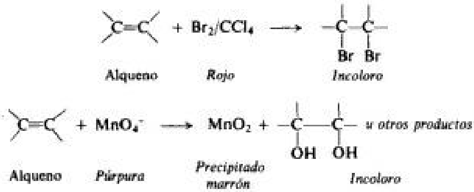
En primer lugar, ¿cuál de todas esas reacciones de alquenos elegimos? ¿Adición de bromuro de hidrógeno, por ejemplo? ¿Hidrogenación? Imaginemos que estamos trabajando en un laboratorio con gases, líquidos y sólidos, con matraces, tubos de ensayo y botellas.

Podríamos hacer pasar bromuro de hidrógeno seco de un depósito, por un tubo de ensayo que contiene un líquido desconocido; pero, ¿qué observaríamos? ¿Cómo podríamos decidir si hay reacción o no? Un gas incoloro burbujea por un líquido incoloro; puede formarse o no un nuevo líquido incoloro.

Podríamos intentar la hidrogenación de un compuesto desconocido. Aquí, es posible saber si hay reacción o no: una caída en la presión de hidrógeno indicaría que hubo reacción. Esto es cierto, y la hidrogenación puede ser una herramienta analítica útil, pero hay que preparar un catalizador y se necesitan aparatos complejos: la operación completa llevaría horas.

Siempre que sea posible, *seleccionamos para una prueba de caracterización una reacción que pueda realizarse rápida y directamente, y que dé origen a un cambio fácilmente observable.* Elegimos un ensayo que sólo requiera unos minutos, pocos tubos de ensayo, y en el que haya cambio de color o se produzca el burbujeo de un gas, o se forme o disuelva un precipitado.

En consecuencia, la experiencia ha demostrado que la mejor manera de caracterizar un alqueno es por su propiedad para decolorar una solución de bromo en tetracloruro de carbono (Sec. 8.13) y una solución diluida, fría y neutra de permanganato (prueba de Baeyer, Sec. 8.22). Ambos ensayos son fáciles de ejecutar; en uno de ellos desaparece un color rojo, y en el otro, uno púrpura, que es reemplazado por dióxido de manganeso marrón.



Al seleccionar los mejores ensayos para la caracterización de alquenos, consideremos otro problema. Supongamos que agregamos bromo en tetracloruro de carbono a un compuesto orgánico desconocido y desaparece el color rojo. ¿Qué indica? Sólo nos dice que nuestra sustancia desconocida reacciona con el bromo; *puede* ser un alqueno. Pero no es suficiente saber que un tipo particular de compuesto se combina con un reactivo determinado: también debemos conocer las *otras* clases de sustancias que tienen el mismo comportamiento. En este caso, nuestra incógnita puede ser un alquino. (También puede ser uno cualquiera de una serie de compuestos que sufren *sustitución* por bromo; sin embargo, en tal caso se generaría bromuro de hidrógeno, que podría reconocerse por la nube que forma al echar el aliento sobre el tubo de ensayo.)

De forma análoga, la decoloración del permanganato no prueba que un compuesto sea un alqueno, solamente que contiene algún grupo funcional oxidable por el permanganato. El

compuesto *puede* ser un alqueno, pero también podría ser un alquino, un aldehído o cualquier otra sustancia fácilmente oxidable. Incluso puede ser un compuesto contaminado con una *impureza* oxidable: los alcoholes, por ejemplo, no se oxidan en las condiciones de este ensayo, pero a menudo contienen impurezas que *sí* lo hacen. Generalmente podemos descartar esta posibilidad asegurándonos que se decoloren más de una o dos gotas de reactivo.

Por sí solo, un único ensayo de caracterización raras veces prueba que un compuesto desconocido sea una clase específica de sustancia. Puede limitar el número de posibilidades, de modo que la decisión final puede tomarse a partir de ensayos adicionales, o a la inversa, si ya han sido eliminadas ciertas posibilidades, una sola prueba puede permitir que se haga la última elección. De este modo, las pruebas del bromo y del permanganato serían suficientes para diferenciar un alqueno de un alcano, un alqueno de un halogenuro de alquilo o un alqueno de un alcohol.

En consecuencia, los ensayos más utilizados para caracterizar alquenos son: (a) decoloración rápida del bromo en tetracloruro de carbono, sin evolución de HBr, un ensayo que dan también los alquinos; (b) decoloración de una solución acuosa, diluida, neutra y fría de permanganato (prueba de Baeyer), un ensayo que también dan los alquinos y aldehídos. La solubilidad de alquenos en ácido sulfúrico frío y concentrado es útil, una prueba que también dan muchas otras sustancias, incluyendo todas las que contienen oxígeno (forman sales de oxonio solubles) y las que se sulfonan fácilmente (Secs. 15.12 y 28.10). Los alcanos y halogenuros de alquilo son insolubles en ácido sulfúrico concentrado y frío. (Un ciclopropano se disuelve fácilmente en ácido sulfúrico concentrado, pero no es oxidado por permanganato.)

De las sustancias que ya conocemos, los alcoholes también se disuelven en ácido sulfúrico, pero pueden distinguirse de los alquenos por dar negativo en las pruebas del bromo en tetracloruro de carbono y de Baeyer —mientras no nos engañen las impurezas—. Los alcoholes primarios y secundarios *son* oxidados por el anhídrido crómico, CrO_3, en ácido sulfúrico acuoso: en *dos segundos*, la solución color naranja transparente se vuelve verde azulada y se opaca.

$$\underset{1^\circ \text{ ó } 2^\circ}{ROH} + \underset{\text{Transparente, naranja}}{HCrO_4^-} \longrightarrow \textit{Opaca, verde azulada}$$

Una vez caracterizado como un alqueno, un compuesto desconocido puede identificarse como un alqueno ya descrito a partir de sus propiedades físicas, incluidos el espectro infrarrojo y el peso molecular. La comprobación de la estructura de un compuesto nuevo se consigue mejor por degradación: escisión por ozono o peryodato/permanganato, seguida de la identificación de los fragmentos formados (Sec. 8.23).

(El análisis espectroscópico de los alquenos será estudiado en el Cap. 16, en particular en las Secs. 16.18 y 16.19.)

PROBLEMAS

1. Dénse estructuras y nombres para los productos (si los hay) de la reacción del isobutileno con:

(a) H_2, Ni
(b) Cl_2
(c) Br_2
(d) I_2
(e) HBr
(f) HBr (peróxidos)
(g) HI
(h) HI (peróxidos)
(i) H_2SO_4
(j) H_2O, H^+
(k) Br_2, H_2O
(l) Br_2 + NaCl(ac)
(m) H_2SO_4 ($\rightarrow C_8H_{16}$)
(n) isobutano + HF
(o) $KMnO_4$ alcalino, frío
(p) $KMnO_4$ caliente
(q) HCO_2OH
(r) O_3; luego Zn, H_2O

2. ¿Qué alqueno de cada pareja es más reactivo en la adición de H_2SO_4?

(a) etileno o propileno
(b) etileno o bromuro de vinilo
(c) propileno o 2-buteno
(d) 2-buteno o isobutileno
(e) cloruro de vinilo o 1,2-dicloroeteno
(f) 1-penteno o 2-metil-1-buteno
(g) etileno o $CH_2{=}CHCOOH$
(h) propileno o 3,3,3-trifluoropropeno

3. Dénse las estructuras y nombres de los productos principales que se esperan de la adición de HI a:

(a) 2-buteno
(b) 2-penteno
(c) 2-metil-1-buteno
(d) 2-metil-2-buteno
(e) 3-metil-1-buteno (dos productos)
(f) bromuro de vinilo
(g) 2,3-dimetil-1-buteno
(h) 2,2,4-trimetil-2-penteno

4. Explíquese el hecho de que la adición de $CBrCl_3$ en presencia de peróxidos es más rápida para 2-etil-1-hexeno que para 1-octeno.

5. (a) En solución de alcohol metílico (CH_3OH), el bromo se adiciona al etileno dando no sólo bromuro de etileno, sino también $Br{-}CH_2CH_2{-}OCH_3$. ¿Cómo puede explicarse? Escríbanse ecuaciones para todos los pasos. (b) Predíganse los productos que se formarían en iguales condiciones a partir del propileno.

6. Como alternativa para el desplazamiento 1,2 de hidruro de una etapa descrito en la sección 5.23 puede proponerse —considerando las reacciones estudiadas en este capítulo— que los carbocationes se transponen por medio de un mecanismo de dos etapas que implica la formación intermediaria de un alqueno:



Cuando se generó el catión isobutilo en D_2O que contenía D_3O^+ (por medio de una reacción que aún no estudiamos), se obtuvo alcohol *t*-butílico que *no* contenía deuterio unido al carbono. ¿Cómo permite este experimento descartar el mecanismo de dos etapas?

7. En la sección 8.18 se presentó un mecanismo para la adición de radicales libres del bromuro de hidrógeno. Concordante con las pruebas allí indicadas también es el siguiente mecanismo alternativo:

(2a) Rad· + HBr ⟶ Rad—Br + H·

(3a) 

(4a) 

a continuación, (3a), (4a), (3a), (4a), etc.

(a) En los pasos (2a) y (4a), el radical alquilo extrae bromo, en vez de hidrógeno, del bromuro de hidrógeno. A partir de las energías de disociación homolítica de enlaces (Tabla 1.2, Sec. 1.14), ¿es este mecanismo más o menos probable que el (2)-(4) de la sección 8.18? Explíquese.

(b) El estudio RSE (Sec. 8.18) indica que el radical libre intermediario de un alqueno dado es el *mismo*, tanto si se adiciona HBr como DBr (bromuro de deuterio) al doble enlace. Explíquese cómo permite esta prueba una elección definitiva entre el mecanismo (2a)-(4a) y el (2)-(4).

8. (a) Escríbanse todos los pasos para la adición de HBr al propileno mediante radicales libres.

(b) Escríbanse todos los pasos que estarían involucrados en la adición por radicales libres del HCl al propileno.

(c) Anótense los ΔH para cada reacción en (a) y (b). Considérense las siguientes energías de disociación homolítica de enlaces: enlace π, 51 kcal; R—Br 1°, 69 kcal; R—Cl 1°, 82 kcal; R—H 2°, 95 kcal.

(d) Sugiérase una posible razón para que se observe el efecto peróxido para el HBr, pero no para el HCl.

9. Cuando se hace reaccionar isobutileno con cloro en la oscuridad a 0 °C y en ausencia de peróxidos, el producto principal no es el de la adición, sino el cloruro de metalilo (3-cloro-2-metil-1-propeno). El burbujeo de oxígeno en la mezcla reaccionante no produce cambios.

Esta reacción se efectuó con isobutileno marcado (1-^{14}C-2-metil-1-propeno, $(CH_3)_2C{=}^{14}CH_2$); el cloruro de metalilo formado se aisló, se purificó y se sometió a ozonólisis: se obtuvo formaldehído ($CH_2{=}O$) y cloroacetona ($ClCH_2COCH_3$); toda la radiactividad (97 %, o más) se hallaba en la cloroacetona.

(a) Dése la estructura, incluyendo la posición de la marca isotópica, del cloruro de metalilo obtenido. (b) A juzgar por la evidencia, dígase si la reacción es iónica o de radicales libres. (c) Empleando solamente pasos que resulten familiares, diséñese un mecanismo que explique la formación de este producto. (d) Sugiérase una razón para que el isobutileno sea más propenso que el 1- o el 2-buteno a dar esta reacción particular. (e) En condiciones similares y en presencia de oxígeno, el 3,3-dimetil-1-buteno da esencialmente el producto de adición, pero también una pequeña cantidad de 4-cloro-2,3-dimetil-1-buteno. A partir de la respuesta a (c), ¿cómo se explica la formación de este subproducto?

10. Cuando se trata con bromo y agua, el bromuro de alilo da principalmente (80 %) el alcohol primario, $CH_2BrCHBrCH_2OH$, en contraste con el propileno, que da el secundario, $CH_3CHOHCH_2OH$. Según lo visto en la sección 8.15, sugiérase una explicación para esta diferencia en la orientación.

11. (a) La hidratación, tanto del 2-metil-1-buteno como del 2-metil-2-buteno, da el mismo alcohol. ¿Cuál es? Indicando todos los pasos en las reacciones, explíquese la respuesta.

(b) Cada uno de estos alquenos se hizo reaccionar *por separado* con HNO_3 acuoso. Cuando la hidratación aproximadamente llegó a la mitad, se interrumpió la reacción y se recuperó el alqueno no consumido. En ambos casos, *sólo* se recuperó el alqueno original; no había *nada* de su isómero presente.

¿Cómo se puede interpretar este resultado? ¿Cuál es su importancia fundamental para el mecanismo de la adición electrofílica?

12. Dése la estructura del alqueno que por ozonólisis da:

(a) $CH_3CH_2CH_2CHO$ y $HCHO$

(b) $CH_3—CH(CH_3)—CHO$ y CH_3CHO

(c) Sólo $CH_3—CO—CH_3$

(d) CH_3CHO, $HCHO$ y $OHC—CH_2—CHO$

(e) Sólo $OHC—CH_2CH_2CH_2—CHO$ (*Analícese bien.*)

(f) ¿Qué daría cada uno de estos alquenos por escisión $NaIO_4/KMnO_4$?

13. Descríbanse ensayos químicos simples que permitan distinguir entre:

(a) isobutano e isobutileno

(b) 2-hexeno y bromuro de *t*-butilo

(c) 2-cloropentano y *n*-heptano

(d) alcohol *t*-pentílico y 2,2-dimetilhexano

(e) alcohol *n*-propílico y alcohol alílico ($CH_2{=}CHCH_2OH$)

(f) alcohol *sec*-butílico y *n*-heptano

(g) 1-octeno y alcohol *n*-pentílico

(h) bromuro de alilo y 1-hexeno

(i) alcohol *t*-butílico, cloruro de *t*-butilo y 2-hexeno

(j) 2-cloroetanol, 1,2-dicloroetano y 1,2-etanodiol

(k) alcohol *n*-pentílico, *n*-pentano, 1-penteno y bromuro de *n*-pentilo

Descríbase exactamente lo que se *haría* y *observaría*. (El análisis elemental cualitativo es un ensayo químico simple, pero la degradación, no.)

14. El hidrocarburo A adiciona un mol de hidrógeno en presencia de un catalizador de platino y forma *n*-hexano. Cuando A se oxida vigorosamente con $KMnO_4$, se aísla sólo un ácido carboxílico con tres átomos de carbono. Dénse la estructura y el nombre de A. Formúlese el razonamiento seguido, incluyendo las ecuaciones de todas las reacciones.

15. Dése la estructura del alqueno con el cual se comenzaría, y los reactivos y toda condición especial que sean necesarios para convertirlo en cada uno de estos productos:

(a) alcohol *t*-butílico

(b) yoduro de isopropilo

(c) bromuro de isobutilo

(d) 1-cloro-2-metil-2-butanol

(e) 2-metilpentano

16. Comenzando con alcoholes de cuatro carbonos o menos, indíquense todos los pasos para una posible síntesis de cada uno de los compuestos siguientes:

(a) 1,2-dicloropropano

(b) 1,2-diclorobutano

(c) 1,2-propanodiol

(d) 1-bromo-2-metil-2-propanol

9

Estereoquímica II. Reacciones estereoselectivas y estereoespecíficas

 $\xrightarrow{-Y-Z}$

9.1 Química orgánica en tres dimensiones

La estereoquímica es omnipresente en la química orgánica, y con el crecimiento de esta última, creció también la estereoquímica, cuya consecuencia es la verificación, cada vez mayor, de lo importante que es la estereoquímica para la química orgánica.

La química orgánica depende de la relación existente entre la estructura y propiedades moleculares. Nuestro tratamiento básico de la reactividad química es el estudio de las diferencias energéticas entre los reactivos y los estados de transición; es decir, examinamos sus estructuras y calculamos sus estabilidades relativas.

Ahora bien, las moléculas no son fórmulas bidimensionales que existen en un mundo plano imaginario, son objetos tridimensionales que se mueven, chocan y reaccionan en un espacio tridimensional. No podemos entender las moléculas ni sus reacciones a menos que las imaginemos en *tres dimensiones*. La parte de la química que trata la estructura molecular en tres dimensiones es, por supuesto, la estereoquímica.

Como ya se ha visto, la estereoquímica puede darnos una imagen tridimensional de una reacción: la dirección del ataque, la forma del estado de transición. El doble enlace carbono-carbono es muy reactivo, debido en parte a que sus caras planas están expuestas al ataque. La reactividad en la reacción S_N2 está determinada en gran medida por la aglomeración en torno a un carbono pentavalente en el estado de transición. La estereoquímica también

puede darnos indirectamente otra información: el tiempo para la ruptura y formación de enlaces, y la naturaleza de un intermediario.

Sin embargo, como veremos en este capítulo, la estereoquímica no se detiene aquí; la comprensión del mecanismo de una reacción conlleva el poder de *controlar* su estereoquímica: la selección del reactivo adecuado, las condiciones y el catalizador, para obtener el producto en la forma estereoquímica deseada; conforme la química orgánica se mueve para llenar el hueco que existe entre ella y la bioquímica, la *necesidad* de dicho control es creciente.

En el capítulo 4 analizamos de una forma general reacciones químicas en las que están involucrados estereoisómeros: reacciones en las cuales se forman y consumen estereoisómeros. Algo de lo que aprendimos tomó la forma de reglas dogmáticas: si no se rompe el enlace de un centro quiral, se retiene la configuración en torno a dicho centro; en un medio aquiral, los reactivos ópticamente inactivos solamente pueden dar productos ópticamente inactivos. Por otra parte, mucho de lo que se hizo fue simplemente marcar límites a lo que *puede y no puede* suceder en ciertas situaciones generales.

(a) Cuando en una molécula se genera un centro quiral o un doble enlace, debemos *considerar la posibilidad* de que se obtendrán ambas configuraciones en torno a ellos, aunque, en realidad, *no siempre* se obtienen; algunas reacciones son *selectivas* con respecto a los productos estereoisoméricos posibles y realmente se obtiene un número menor que el máximo permitido.

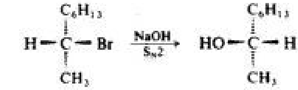
(b) Dijimos que, en general, los estereoisómeros reaccionan de una manera semejante —incluso, en algunos casos, idéntica—. Sin embargo, esto *no siempre* es así. Existen reacciones en las que cada reactivo estereoisómero muestra un comportamiento *específico*, el cual puede ser totalmente diferente al de su contraparte.

Por consiguiente, en este capítulo examinaremos los conceptos de *estereoselectividad y estereoespecificidad*. Analizaremos desde lo que puede ocurrir o no en una reacción hasta lo que *realmente* sucede, y al hacerlo estudiaremos la estereoquímica de dos tipos de reacción fundamentales establecidos en los capítulos anteriores: adición y eliminación.

Pero primero volvamos con la reacción S_N2 y veamos su estereoquímica, esta vez no para ver qué nos dice con respecto al mecanismo, sino como ilustración de ciertos conceptos estereoquímicos.

9.2 Reacciones estereoselectivas

Al hacer reaccionar (*R*)-2-bromooctano con hidróxido de sodio en condiciones S_N2, vimos que se obtiene (*S*)-2-octanol (Sec. 5.14).



(*R*)-2-Bromooctano (*S*)-2-octanol *Unico producto*

Aun cuando existen dos 2-octanoles enantiómeros, en este caso sólo se obtiene *uno* de ellos; es decir, en lugar de la formación de ambos enantiómeros al azar, se produce la formación *selectiva* de uno solo. Puesto que esta selectividad es estereoquímica, se llama *estereoselectividad* y se dice que la reacción es *estereoselectiva*.

Existen estereoisómeros de un tipo diferente que los enantiómeros, y en su formación también puede observarse selectividad: la obtención selectiva a uno o, a veces, dos diastereómeros de un gran número de productos diastereoméricos posibles. Por tanto, nuestra definición es la siguiente: *una* **reacción estereoselectiva** *es la que produce predominantemente un enantiómero de un par posible, o un diastereómero (o un par enantiómero) de varios diastereómeros posibles.*

Las reacciones estereoselectivas pueden ser de dos tipos: *enantioselectivas*, en las que la selección es entre productos enantioméricos, y *diastereoselectivas*, en las que la selección es entre productos diastereoméricos. Por tanto, la reacción S_N2 es enantioselectiva.

Puede presentarse estereoselectividad en diversos grados, por lo que a menudo se dice que las reacciones son «altamente estereoselectivas», «moderadamente estereoselectivas», etc. La reacción S_N2 es *completamente* estereoselectiva.

Ya hemos visto lo que esta estereoquímica nos dice sobre el mecanismo de la reacción. La reacción S_N2 es estereoselectiva. Para describir el tipo de estereoselectividad, se dice que la reacción procede *con inversión de la configuración*; este hecho prueba que el ataque ocurre por la parte de atrás. El grado de estereoselectividad es *completo*, prueba poderosa de que la reacción consta de una sola etapa, con ruptura y formación concertada de enlaces.

Hemos visto que la cloración de un alcano ópticamente activo por medio de radicales libres da un producto ópticamente inactivo (Sec. 4.28). *No* se selecciona un enantiómero sobre el otro, hay una formación al azar de ambos para dar un producto racémico. Así pues, la reacción es completamente *no estereoselectiva*, lo que prueba que el enlace carbono-hidrógeno del centro quiral se rompe *antes* de que se forme el enlace carbono-cloro.

Tenemos entonces dos reacciones con estereoquímica completamente diferente: la reacción S_N2 y la cloración por radicales libres; una es completamente estereoselectiva, y la otra, completamente no estereoselectiva. En cada caso, la propia existencia o ausencia de estereoselectividad es un hecho poderoso para un determinado mecanismo. Además, la naturaleza de la estereoselectividad (inversión) para la reacción S_N2 da prueba directa de la orientación del ataque, algo que no podría haber sido detectado de ninguna otra manera.

Entre los dos extremos de comportamiento estereoquímico encontramos un tercer tipo, la estereoselectividad *parcial*, como en la reacción S_N1 (Sec. 5.19), que también nos proporciona información esencial con respecto al mecanismo de la reacción.

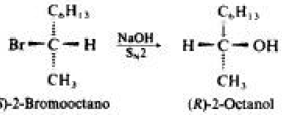
En nuestro estudio de reacciones de otros tipos veremos otros ejemplos de estereoselectividad —en algunos casos de tipos bastante distintos de los de la inversión configuracional—. Asimismo, encontraremos más ejemplos de no estereoselectividad. Cualquiera que sea la estereoquímica, debe ser justificada, por supuesto, mediante un mecanismo satisfactorio.

La estereoselectividad en una reacción no sólo da información relacionada con el mecanismo, también proporciona una vía para hacer un compuesto justamente en la forma estereoquímica que queremos. A continuación veremos por qué podemos *querer* obtener un estereoisómero en particular.

9.3 Reacciones estereoespecíficas

Aún hay más que aprender de la estereoquímica de la reacción S_N2. Supongamos que no partimos de (*R*)-2-bromooctano, sino de su enantiómero, (*S*)-2-bromooctano. Nuevamente, tiene lugar una inversión de la configuración, y obtenemos (*R*)-2-octanol, y no su enantiómero, (*S*)-2-octanol. El producto resultante depende de una forma específica del estereoisómero

con el cual comenzamos. Tal reacción, en la que reactivos estereoquímicamente distintos se convierten en productos estereoquímicamente distintos, se llama reacción *estereoespecífica*.



(*S*)-2-Bromooctano (*R*)-2-Octanol *Unico producto*

Pero el término *estereoespecífico* se utiliza en un sentido mucho más amplio, para indicar cualquier tipo de *discriminación por motivos estereoquímicos* entre moléculas reaccionantes diferentes. Por tanto, nuestra definición es la siguiente: *una* **reacción estereoespecífica** *es aquella en la que moléculas estereoquímicamente distintas reaccionan de forma distinta.*

La reacción S_N2, por consiguiente, no sólo es completamente estereoselectiva, sino también completamente estereoespecífica.

Por «moléculas estereoquímicamente distintas» se entienden los estereoisómeros: enantiómeros o diastereómeros. El «reaccionar de forma distinta» significa exhibir cualquier diferencia en el comportamiento químico. En una reacción estereoespecífica, los estereoisómeros pueden:

(a) dar estereoisómeros distintos como productos;
(b) reaccionar con velocidad diferente, en algunos casos hasta el extremo de que un estereoisómero reaccione con facilidad, mientras que el otro no reaccione en absoluto;
(c) reaccionar por vías distintas, para dar tipos diferentes de compuestos como productos.

La estereoespecificidad hacia los enantiómeros se llama *enantioespecificidad*. En las reacciones con *reactivos aquirales*, los enantiómeros sólo pueden mostrar la diferencia (a): pueden generar como productos estereoisómeros diferentes, al igual que en la reacción S_N2, pero en todos los demás aspectos tienen que reaccionar de forma idéntica; con velocidad idéntica, para generar productos que son idénticos, excepto en su estereoquímica.

Por otra parte, en reacciones *con reactivos ópticamente activos* —o en un medio quiral de cualquier tipo— los enantiómeros exhiben todas las diferencias que figuran en el listado. Ya hemos encontrado la enantioespecificidad en la resolución de modificaciones racémicas con reactivos ópticamente activos (Sec. 4.27), donde se obtenían productos estereoquímicamente diferentes; no enantiómeros, como en la reacción S_N2, sino diastereómeros.

Hemos visto que los sistemas biológicos suelen discriminar claramente entre los distintos estereoisómeros (Sec. 4.11). De un par de enantiómeros, el organismo sólo responde a uno, o responde de forma diferente a los dos, pero solamente se metaboliza uno, sirve como hormona o como droga, tienen sabor dulce, etc. Ahora bien, la actividad biológica, a fin de cuentas, depende de las reacciones químicas en el organismo; en este caso, reacciones con un enantiómero u otro. Esta discriminación es el resultado de la enantioespecificidad virtualmente completa en estas reacciones; dicha enantioespecificidad es la regla para las incontables reacciones que tienen lugar en el medio quiral proporcionado por las enzimas ópticamente activas de los organismos vivos.

Ya quedó explicado este contraste en el comportamiento frente a reactivos ópticamente inactivos y activos. Se basa en el hecho de que los enantiómeros son energéticamente iguales, mientras que los diastereómeros son distintos, tanto si comparamos reactivos como estados de transición (Sec. 4.11).

La estereoespecificidad relacionada con los diastereómeros se denomina **diastereoespecificidad**. Los diastereómeros pueden diferir en todas las formas relacionadas anteriormente, tanto si el reactivo es ópticamente activo como si es inactivo. De hecho, como ya hemos visto (Sec. 4.17), la diferencia en la velocidad de reacción es la *regla* para los diastereómeros; al menos en este aspecto, los diastereómeros siempre reaccionarán estereoespecíficamente, aunque a menudo sólo en un grado moderado.

Hemos visto (Sec. 4.17) por qué esto debe ser así. Puesto que no son idénticos ni son imágenes especulares, los diastereómeros son energéticamente diferentes. En la reacción de dos diastereómeros con un reactivo determinado, tanto los dos conjuntos de reactivos como los dos estados de transición son diastereoméricos, por lo que, excepto por pura coincidencia, no serán de igual energía. Los valores de E_{act} serán distintos, lo mismo que las velocidades de reacción.

En secciones posteriores de este capítulo, examinaremos detalladamente ejemplos de diastereoespecificidad en reacciones que ya hemos estudiado: diferente comportamiento entre isómeros geométricos y diferente comportamiento entre diastereómeros configuracionales, que son compuestos que contienen más de un centro quiral.

En los sistemas biológicos, las reacciones son muy estereoespecíficas con los enantiómeros y los diastereómeros, incluidos los isómeros geométricos. Resulta particularmente evidente en la acción de las *feromonas*, que son compuestos producidos por un organismo con el propósito de comunicarse con otros de su misma especie: para atraer miembros del sexo opuesto, para transmitir una alarma, para señalar el camino hacia el alimento o simplemente para dar el mensaje de «vayamos todos juntos». (Esta comunicación puede alcanzar distancias considerables: el lagarto macho recibe la señal de una hembra a más de kilómetro y medio de distancia.) Por ejemplo, hay cuatro isómeros geométricos del 10,12-hexadecadien-1-ol, sólo uno de ellos, el (10*E*, 12*Z*), es el atrayente sexual producido por la polilla hembra de la seda —y éste es 100 000 veces más atractivo para el macho que cualquiera de los otros tres isómeros—. El macho de la polilla de la vid es atraído por el acetato de (*Z*)-9-dodecen-1-ilo; el macho de la polilla del retoño del pino europeo es atraído por el isómero (*E*) del mismo compuesto, pero esta atracción es anulada por completo por la presencia de sólo el 3 % del isómero (*Z*)-. Desplazando en una posición el doble enlace, da origen al acetato de (*Z*)-8-dodecen-1-ilo, que es el atrayente sexual de la polilla oriental de la fruta, pero sólo si contiene el 7 % del isómero (*E*); (*Z*) puro es completamente inactivo. (Este requisito de una *mezcla* exacta de estereoisómeros es muy común.)



(10*E*, 12*Z*)-10,12-Hexadecadien-1-ol
Atrayente sexual de la polilla de la seda



Acetato de (*Z*)-9-dodecen-1-ilo
Atrayente sexual de la polilla de la vid



Acetato de (*E*)-9-dodecen-1-ilo
Atrayente sexual de la polilla del retoño del pino europeo



Acetato de (*Z*)-8-dodecen-1-ilo
(93 %)



Acetato de (*E*)-8-dodecen-1-ilo
(7 %)

Atrayente sexual de la polilla oriental de la fruta

Para comprender cómo podemos *ver* —lo mismo que otros animales dotados de visión— gracias a la estereoespecificidad y a la transformación de un alqueno *cis* en uno *trans*, véase la sección 41.3.

9.4 Estereoselectividad y estereoespecificidad

Muchas reacciones, como la S_N2, son a la vez estereoselectivas y estereoespecíficas, aunque esto no siempre es cierto. *Algunas reacciones son estereoselectivas, pero no estereoespecíficas*: un estereoisómero en particular es el producto predominante, cualquiera que sea la estereoquímica del reactivo, o con independencia de si el reactivo existe como estereoisómero.

Algunas reacciones son estereoespecíficas, pero no estereoselectivas. Los estereoisómeros pueden reaccionar a velocidades muy distintas, y sin embargo dar el mismo estereoisómero como producto, o dar productos que difieren en otros aspectos que la estereoquímica. En algunas ocasiones, un estereoisómero reacciona fácilmente, mientras que otro no reacciona en absoluto, como es el caso de las reacciones biológicas que hemos citado.

La calidad de la **estereoselectividad** se ocupa sólo de los **productos** y su estereoquímica. De varios productos estereoisoméricos posibles, la reacción *selecciona* para formar uno o dos.

La calidad de la **estereoespecificidad** comprende a los **reactivos** y su estereoquímica; también se ocupa de los productos, pero sólo si muestran una diferencia de comportamiento entre reactivos. Cada reactivo estereoisomérico se comporta de una forma *específica* que le es propia.

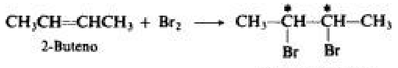
La estereoespecificidad de las reacciones biológicas ha dado un gran impulso al desarrollo de métodos sintéticos muy estereoselectivos. Al sintetizar una droga, por ejemplo, o una hormona, al químico le interesa utilizar reacciones (estereoselectivas) que produzcan el isómero correcto, ya que solamente ese estereoisómero mostrará actividad (estereoespecífica) en un sistema biológico.

En los últimos años, por ejemplo, se han estudiado extensamente los atrayentes sexuales de los insectos, con la finalidad —ya lograda, en algunos casos— de sintetizarlos, para emplearlos como cebo para atraer y atrapar a los machos que buscan hembras de una especie antes de realizar el apareamiento, o para confundirlos e interrumpir así su búsqueda. Para que estos materiales sintéticos sean efectivos, deben reproducir la configuración estereoquímica de las feromonas naturales; la estereoespecificidad de su acción requiere una estereoselectividad igual para su síntesis —*enantioselectividad* para igualar la enantioespecificidad, y *diastereoselectividad* para igualar la diastereoespecificidad. Así pues, una parte importante de la investigación en el campo de las feromonas —y de otras sustancias biológicamente activas— implica el desarrollo de vías nuevas muy estereoselectivas para la introducción de un doble enlace carbono-carbono u otros elementos estructurales, en una molécula: nuevos reactivos, nuevos catalizadores y nuevos medios de reacción. Más adelante estudiaremos algunas de estas vías.

9.5 Estereoquímica de la adición de halógenos a los alquenos. Adición *syn* y *anti*

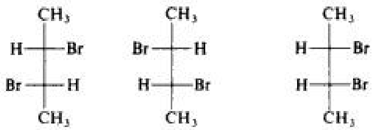
Volvamos a la estereoquímica de la *adición*, utilizando como ejemplo una reacción conocida: la adición de halógenos a los alquenos. En esta sección estudiaremos los hechos estereoquímicos, y en la siguiente veremos lo que esos hechos nos dicen con relación al mecanismo.

La adición de bromo al 2-buteno da 2,3-dibromobutano.



2,3-Dibromobutano

En la reacción se generan dos centros quirales, y podemos demostrar fácilmente (Sección 4.18) que el producto puede existir como un par de enantiómeros (I y II) y un compuesto *meso* (III).

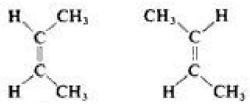


I (*S,S*) II (*R,R*) III *Meso*

Enantiómeros

2,3-Dibromobutano

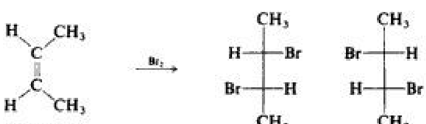
También los reactivos existen como estereoisómeros: un par de isómeros geométricos, *cis* y *trans*.



cis *trans*

2-Buteno

Si comenzamos con el *cis*-2-buteno, por ejemplo, ¿cuál de los dos productos estereoisoméricos obtendremos?, ¿una mezcla de todos ellos? *No.* El alqueno *cis* produce *solamente* el 2,3-dibromobutano racémico, I y II; no se obtiene nada del compuesto *meso*.

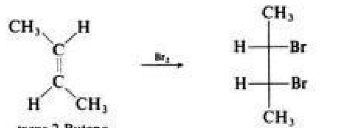


cis-2-Buteno I II

2,3-Dibromobutano racémico
Unico producto

Como la reacción produce sólo un par de enantiómeros de varios diastereómeros posibles, es *estereoselectiva*. Como la selectividad se efectúa entre productos diastereómeros, la reacción es *diastereoselectiva*.

Supóngase ahora que empezamos con el *trans*-2-buteno, ¿se obtiene también el dibromuro racémico? *No*. El alqueno *trans* produce *solamente meso*-2,3-dibromobutano.



trans-2-Buteno

meso-2,3-Dibromobutano
Unico producto

Adición *syn*

 Y–Z →

Adición *anti*

 Y–Z →

Fig. 9.1 Adición *syn* y *anti*.

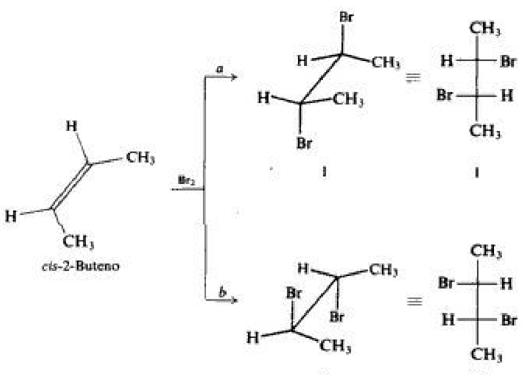
El producto que obtengamos depende del estereoisómero con el que comencemos. Dado que moléculas estereoquímicamente distintas reaccionan de forma distinta, la reacción es *estereoespecífica* —se obtienen productos estereoisoméricos— y como dicha especificidad es hacia los diastereómeros, la reacción es *diastereoespecífica*.

Otros estudios demostraron que estos resultados son característicos: *la adición de halógenos a los alquenos simples es completamente estereoselectiva y completamente estereoespecífica.*

Para describir los posibles tipos de estereoquímica en las reacciones de adición, se emplean los conceptos de adición ***syn*** y ***anti***. Estos términos no son los nombres de mecanismos específicos, simplemente indican hechos estereoquímicos: los grupos que se adicionan quedan unidos a la misma cara (***syn***) o a caras opuestas (***anti***) del doble enlace (Fig. 9.1).

La adición de bromo a los 2-butenos implica la adición *anti*. Mostraremos que esto es así: si comenzamos con *cis*-2-buteno (Fig. 9.2), podemos unir los átomos de bromo a caras opuestas del doble enlace de dos maneras diferentes; como en (*a*), obteniéndose el enantiómero I, o como en (*b*), obteniéndose el enantiómero II. Puesto que (*a*) y (*b*) deberían ser igualmente probables, cualquiera que sea el mecanismo, obtenemos la modificación racémica.

Adición *anti*



I *y* II *son enantiómeros*
rac-2,3-Dibromobutano

Fig. 9.2 Adición *anti* al *cis*-2-buteno. La unión según (*a*) y (*b*) es igualmente probable: se obtiene la modificación racémica.

Comenzando con *trans*-2-buteno (Fig. 9.3), nuevamente podemos unir de dos maneras los átomos de bromo a caras opuestas del doble enlace, como en (*c*) o en (*d*). Cualquiera que sea la que elijamos, obtendremos el *meso*-dibromuro, III.

La adición *anti* es la regla general para la reacción del bromo o del cloro con los alquenos sencillos. Encontraremos más ejemplos de adiciones estereoselectivas, algunas *anti* y otras *syn*.

Adición *anti*

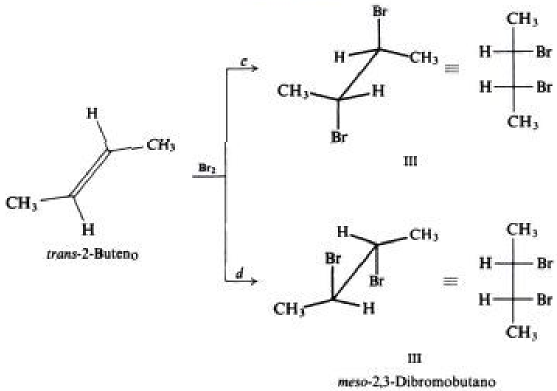
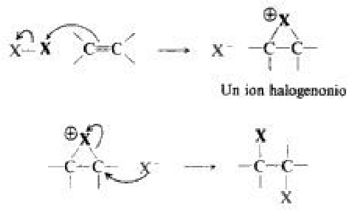


Fig. 9.3 Adición *anti* al *trans*-2-buteno. La unión según (*c*) o (*d*) da el producto *meso*.

Veamos qué nos indica la estereoquímica de la adición de halógenos en cuanto al mecanismo de la reacción.

9.6 Mecanismo de la adición de halógenos a los alquenos

Como vimos anteriormente (Sec. 8.14), se cree que la adición de halógenos a los alquenos procede en dos pasos. En el paso (1) se transfiere un halógeno, sin un par de electrones, de una molécula de halógeno al doble enlace carbono-carbono, formándose un ión halogenuro y un catión orgánico. En el paso (2), este catión reacciona con un ion halogenuro para dar el producto de adición.



En la sección 8.14 relacionamos cinco hechos que prueban este mecanismo, pero solamente analizamos dos:

(a) el *efecto de la estructura del alqueno sobre la reactividad*, y
(b) el *efecto de los nucleófilos adicionados sobre los productos obtenidos.*

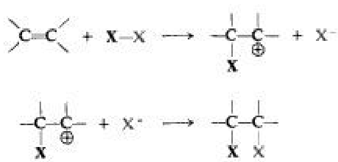
Ahora bien, nuestro principal interés es la naturaleza del catión intermediario, que, como se ha mostrado, es un ion halogenonio, un ion cíclico en el que el halógeno está unido a ambos carbonos y tiene una carga positiva. Sin embargo, tomando únicamente los hechos (a) y (b), el catión debería ser un carbocatión sencillo: abierto, no cíclico.

En la sección anterior estudiamos otro hecho:

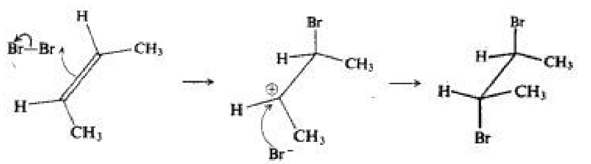
(c) los halógenos se adicionan con *estereoselectividad completa y en el sentido anti.*

¿Qué nos indica esta estereoquímica en cuanto a la naturaleza del intermediario?

Supongamos en primer lugar que la reacción procede por medio de un carbocatión abierto.



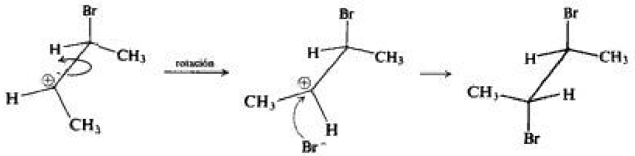
¿Concuerda la estereoquímica observada con un mecanismo que implica tal intermediario? Utilicemos como ejemplo la adición de bromo al *cis*-2-buteno. Se transfiere un ion de bromo positivo a la cara superior, digamos, del alqueno para dar el carbocatión IV. Luego, un ion



cis-2-Buteno — Catión IV — (*S,S*)-2,3-Dibromobutano

bromuro ataca la cara *inferior* del carbono cargado positivamente para completar la adición *anti*; podría decirse que se prefiere el ataque a esta cara porque permite que ambos bromos estén lo más separados posible en el estado de transición. (Obtenemos el producto racémico: el *S,S*-dibromuro, como se ilustra, y el *R,R* por unión del bromo positivo al extremo cercano de la molécula del alqueno.)

Sin embargo, por dos razones, este esquema no es satisfactorio. En primer lugar, para justificar la estereoespecificidad *completa* de la adición, debemos suponer que el ataque a la cara inferior del catión no sólo es el preferido, sino que es la única línea de ataque: concebible, pero no probable, especialmente en consideración a otras reacciones de los carbocationes (Sec. 5.19). En segundo lugar, aun cuando aceptemos este ataque por abajo exclusivo, tenemos otro problema. La rotación en torno al enlace carbono-carbono convertiría el catión IV en el V; el ataque por abajo a V no daría el dibromuro racémico, sino el *meso* —de hecho, sería una adición *syn*, contraria a los resultados.



Catión IV Catión V *meso*-2,3-Dibromobutano

Luego, para acomodar los hechos estereoquímicos, deberíamos hacer dos suposiciones acerca de la adición de halógenos: una vez formado el carbocatión, es atacado por el ion bromuro (a) antes que pueda ocurrir la rotación en torno al enlace simple, y (b) exclusivamente en la cara alejada del halógeno, ya en el catión. Ninguna de ellas es muy probable; en conjunto, hacen que la idea de un carbocatión intermediario abierto sea difícil de aceptar.

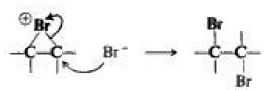
Para poder explicar mejor la estereoquímica observada, en 1937, I. Roberts y G. E. Kimball (Universidad de Columbia) propusieron el mecanismo del ion bromonio que hemos desarrollado.

(1)



Un ion bromonio

(2)



¿Cómo explica el mecanismo del ion bromonio la adición *anti*? Utilizando modelos, consideremos primero la adición de bromo al *cis*-2-buteno (Fig. 9.4).

En el primer paso, el bromo positivo se une a la cara superior o a la inferior del alqueno. Veamos lo que obtendríamos si el bromo se une a la cara superior. Cuando esto sucede, los átomos de carbono del doble enlace tienden a hacerse tetraédricos, siendo desplazados hacia abajo los hidrógenos y metilos. No obstante, los metilos siguen enfrentándose, tal como se hallaban en el alqueno. De esta manera se genera el ion bromonio VI.

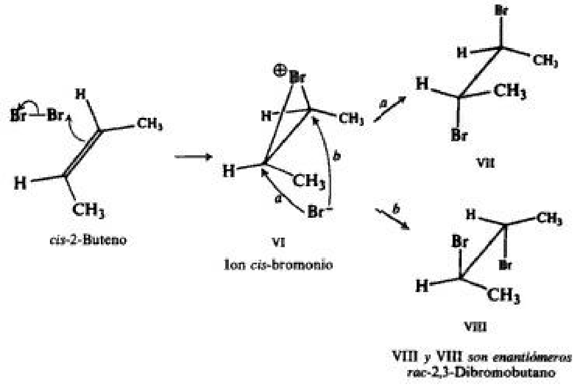


Fig. 9.4 Adición de bromo al *cis*-2-buteno mediante un ion bromonio cíclico. Los ataques (*a*) y (*b*) por caras opuestas son igualmente probables, y da enantiómeros en cantidades iguales.

El ion bromonio VI es atacado ahora por el ion bromuro. Se establece un nuevo enlace carbono-bromo, y se rompe un enlace carbono-bromo antiguo: esta es una reacción común, una sustitución nucleofílica; el ion bromuro es el nucleófilo, y el bromo positivo es el grupo saliente. Como podemos suponer, entonces el ion bromuro ataca *por atrás*: por la cara inferior del VI, de modo que el enlace en formación está en el lado opuesto del carbono del

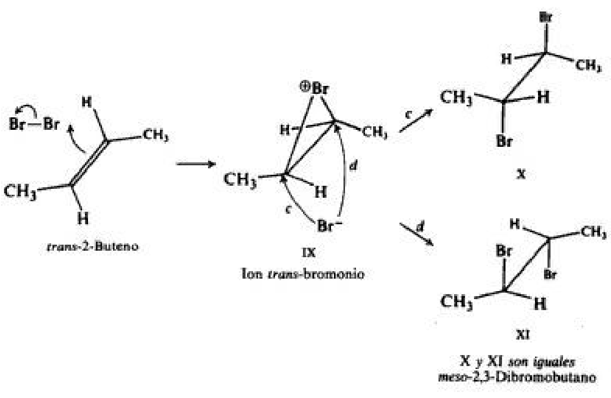


Fig. 9.5 Adición de bromo al *trans*-2-buteno por la vía del ion bromonio cíclico. Los ataques (*c*) y (*d*) por el lado opuesto dan el mismo producto.

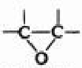
enlace que se está rompiendo. Hay *inversión de la configuración* en torno al carbono que está siendo atacado.

El ataque a VI puede ocurrir por la vía (*a*) para dar la estructura VII, o por la vía (*b*), para generar la VIII. Reconocemos VII y VIII como un par de enantiómeros. Puesto que el ataque por (*a*) y (*b*) es igualmente probable, los enantiómeros se forman en cantidades iguales, obteniendo así la modificación racémica. Se logra el mismo resultado si el bromo positivo se une inicialmente a la cara inferior del *cis*-2-buteno. (Utilizando modelos, demuéstrese esto.)

Realicemos ahora la misma operación en el *trans*-2-buteno (Fig. 9.5). Esta vez se forma el ion bromonio IX. El ataque a éste por la vía (*c*) da X, mientras que por (*d*) genera XI. Si rotamos simplemente X o XI, en torno al enlace carbono-carbono, reconocemos sin dificultad la simetría de este compuesto. Se trata del *meso*-2,3-dibromobutano; X y XI son idénticos. Se logra el mismo resultado si el bromo positivo ataca inicialmente la cara inferior del *trans*-2-buteno. (Demuéstrese esto con modelos.)

El concepto de un ion halogenonio resuelve los dos problemas asociados a un carbocatión abierto: un puente de halógeno evita la rotación en torno al enlace carbono-carbono, y al mismo tiempo restringe el ataque del ion bromuro exclusivamente a la cara opuesta del intermediario. De esta manera, la estereoquímica de la adición de halógeno no sólo apoya poderosamente un mecanismo de dos etapas, sino que indica, además, de un modo que ninguna otra evidencia podría, lo que casi seguramente son esos dos pasos.

Que los intermediarios cíclicos *pueden* dar origen a la adición *anti*, está demostrado por la hidroxilación con peroxi ácidos (Problema 9.1, Sec. 9.5); allí pueden ser aislados y estudiados los intermediarios análogos, unos compuestos perfectamente aceptables llamados *epóxidos* (Cap. 19).



Un epóxido

Los iones halogenonio cíclicos fueron propuestos originalmente como la explicación más razonable para la estereoquímica observada. Sin embargo, desde entonces se ha descubierto una evidencia más directa:

(d) la *observación directa de iones halogenonio* en condiciones superácidas.

En 1967, Olah (Sec. 5.17) preparó cationes cuyos espectros RMN indican que, efectivamente, se trata de iones halogenonio cíclicos. Por ejemplo:



La idea de un ion bromonio o cloronio puede parecernos extraña, en contraste con los iones oxonio o amonio ya conocidos. Podríamos pensar que la tendencia de un halógeno a compartir dos pares de electrones y adquirir una carga positiva debería ser débil, debida a la elevada electronegatividad de los halógenos. Sin embargo, las pruebas —aquí y, como veremos, en otras relaciones— indican que esta tendencia es *apreciable*. En la adición de halógeno, nos preocupa esta pregunta: ¿cuál es más estable, un carbocatión abierto, en el que el carbono sólo presenta un sexteto de electrones, o un ion halogenonio, en el cual cada átomo (excepto hidrógeno, por supuesto) tiene un octeto completo? No se trata de que un átomo, halógeno o carbono, pueda acomodar mejor una carga positiva; se trata de que los octetos estén completos o incompletos.

En la formación de un ion halogenonio tenemos un ejemplo más de lo que subyace al comportamiento carbocatiónico: *la necesidad de adquirir un par de electrones para completar el octeto del carbono cargado positivamente.*

Hay excepciones a la regla de la adición *anti* de los halógenos, pero son justificables. Si el alqueno contiene sustituyentes capaces de estabilizar fuertemente el carbocatión abierto —como en el catión

En las secciones 20.2 a 20.4 examinaremos otra prueba más de la existencia de iones bromonio:

(e) la función de los iones halogenonio en los *efectos de grupos vecinos.*

9.7 Estereoquímica de la reacción E2. Eliminaciones *syn* y *anti*

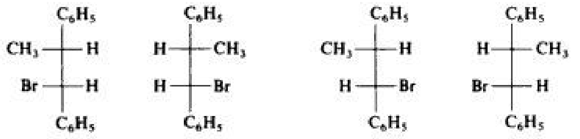
Estudiemos la estereoquímica de la *eliminación*, utilizando como ejemplo otra reacción ya conocida: la deshidrohalogenación en condiciones E2.

Consideremos la deshidrohalogenación del halogenuro de alquilo 1-bromo-1,2-difenilpropano. (En la Sec. 7.18 vimos que el grupo fenilo, $-C_6H_5$, es un hidrocarburo aromático inerte en estas condiciones de reacción.) Este compuesto contiene dos centros quirales y podemos demostrar con facilidad que puede existir como dos pares de enantiómeros, I y II, llamados *eritro*, y III y IV, llamados *treo*. Cada par es diastereómero con el otro.



1-Bromo-1,2-difenilpropano

1,2-Difenilpropeno

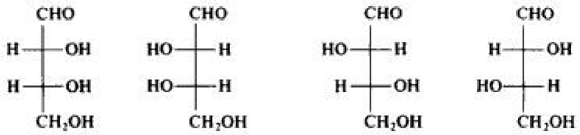


I II III IV

Eritro *Treo*

1-Bromo-1,2-difenilpropano

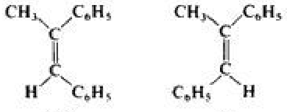
Las designaciones *eritro* y *treo* son utilizadas muy a menudo por los químicos orgánicos para distinguir entre ciertos diastereoisómeros que contienen dos centros quirales. Se derivan de los nombres de aldosas diastereómeras (Carbohidratos I, Cap. 38): *eritrosa y treosa.* Si dibujamos fórmulas en cruz para estas aldosas, de modo que los grupos más grandes se sitúen arriba y abajo, los —H y los —OH



Eritrosa Treosa

quedan a ambos lados. En la eritrosa observamos que los sustituyentes similares (por ejemplo, ambos H) se hallan al mismo lado de la fórmula, en la treosa se encuentran en lados opuestos. De la misma manera, en los 1-bromo-1,2-difenilpropanos —con los —C_6H_5 grandes arriba y abajo—, ambos —H se hallan a un mismo lado en los isómeros *eritro*, y en lados opuestos, en los isómeros *treo*. (*Para ayudar a recordar*: En la E (eritro), las líneas horizontales están del mismo lado, mientras que en la T (treo), están en lados opuestos.)

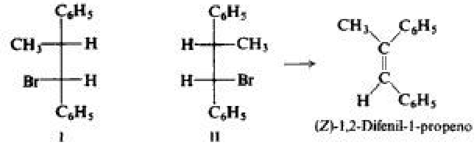
El producto existe también como estereoisómeros: un par de isómeros geométricos, *Z* y *E*.



(*Z*) (*E*)

1,2-Difenil-1-propeno

Si comenzamos con el halogenuro *eritro*, I y II, obtenemos *solamente* el alqueno *Z*. Si comenzamos con el halogenuro *treo*, III y IV, obtenemos únicamente el alqueno *E*.

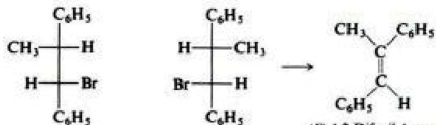


I II

(*Z*)-1,2-Difenil-1-propeno

Eritro

1-Bromo-1,2-difenilpropano



III IV (*E*)-1,2-Difenil-1-propeno

Treo
1-Bromo-1,2-difenilpropano

Otros estudios han demostrado que estos resultados son típicos: *la eliminación E2 es tanto estereoselectiva como estereoespecífica.*

Eliminación *syn*

 $\xrightarrow{-Y-Z}$

Eliminación *anti*

 $\xrightarrow{-Y-Z}$

Fig. 9.6 Eliminaciones *syn* y *anti.*

Para describir el tipo de estereoespecificidad que es posible observar en reacciones de eliminación, se utilizan los conceptos de eliminación ***syn*** y ***anti***, términos que no denominan mecanismos específicos, simplemente indican hechos estereoquímicos: que los grupos eliminados se pierden de la misma cara (***syn***) o de caras opuestas (***anti***) del doble enlace en desarrollo (Fig. 9.6).

Como muestran éste y otros muchos ejemplos, la eliminación E2 suele implicar eliminación *anti*: en el estado de transición, la relación entre el hidrógeno y el grupo saliente es *anti* (Sec. 3.5), en contraposición con la *oblicua* o la *eclipsada* (Fig. 9.7).

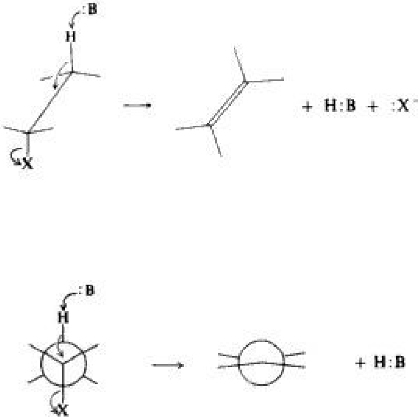
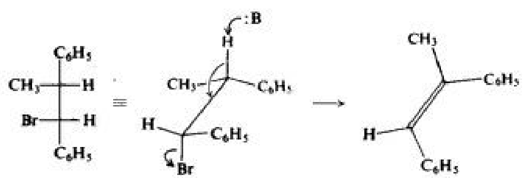


Fig. 9.7 Reacción E2 de halogenuros de alquilo: eliminación *anti*. En la relación *anti*, el hidrógeno y el grupo saliente, —X, se ubican lo más distantes posible.

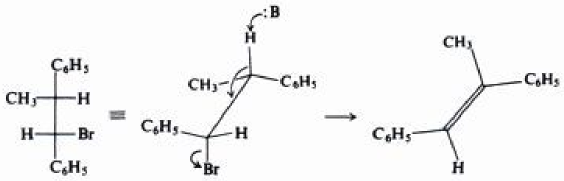
De esta manera, el diastereómero I (o su enantiómero, II) da el alqueno *Z*:



I

(*Z*)-1,2-Difenil-1-propeno

y el diastereómero III (o su enantiómero, IV) da el alqueno *E*:



III

(*E*)-1,2-Difenil-1-propeno

Para ver que el halogenuro es expulsado de la molécula por una especie de ataque nucleofílico, habíamos comparado (Sec. 7.14) E2 con S_N2; el «nucleófilo» es el carbono β que, utilizando el par de electrones dejados por el protón saliente, comienza a formar un enlace —el enlace π— hacia el carbono α. Basados en esto, la preferencia por la eliminación *anti* indica que el «ataque nucleofílico» se efectúa por lo general sobre la cara más remota del carbono α del halogenuro saliente —el conocido *ataque por atrás* de la sustitución nucleofílica.

La preferencia por la eliminación *anti* puede ser muy fuerte, como veremos en el estudio de compuestos cíclicos (Sec. 12.15). Aunque, como también veremos, en ciertas circunstancias las reacciones E2 pueden proceder por eliminación *syn*. Independientemente de lo que ocurra, como siempre, las moléculas reaccionantes hacen *lo que les resulta más sencillo.*

La estereoquímica observada para estas reacciones de eliminación es totalmente consistente con el mecanismo E2. El alto grado de estereoselectividad indica una fuerte preferencia por una relación espacial particular entre los dos grupos salientes; lo que es bastante comprensible si salen simultáneamente.

9.8 Una mirada hacia adelante

En este capítulo estudiamos la estereoquímica de dos tipos básicos de reacción: adición y eliminación. Es más, aumentamos nuestro conocimiento de los fundamentos de la estereoquímica con dos conceptos nuevos: *estereoselectividad y estereoespecificidad.*

Vimos ejemplos de cómo la estereoquímica nos ayuda a entender los mecanismos de

reacción. Empezamos a ver cómo podemos utilizar estos conocimientos para controlar la estereoquímica de una reacción y por qué queremos ejercer dicho control.

Apenas hemos comenzado nuestro estudio de la química en tres dimensiones. En los capítulos siguientes veremos cómo podemos inducir una reacción para que nos dé, no sólo el diastereómero que queremos, sino también el enantiómero deseado, directamente y sin una resolución laboriosa.

Encontraremos que lo que dijimos con respecto a la estereoselectividad y a la estereoespecificidad puede aplicarse a *partes de una molécula* que son estereoquímicamente diferentes, además de a moléculas estereoquímicamente distintas. Las partes de una molécula pueden ser estereoquímicamente equivalentes o no, y debemos ser capaces de distinguir este aspecto si queremos comprender temas tan diferentes como los espectros RMN y la oxidación y reducción biológicas.

En el capítulo 20, en el que analizaremos la *sinforia*, encontraremos que la química tridimensional abarca más de lo que generalmente se piensa de ella. Veremos que, de todos los factores que determinan el curso de una reacción orgánica, el más poderoso puede ser la localización relativa de los átomos reaccionantes: estando *cerca* uno de otro y *justamente en la posición correcta para reaccionar*.

PROBLEMAS

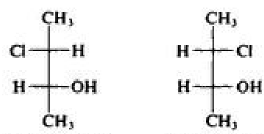
1. La hidrogenación homogénea con deuterio del *ácido butenoico*, ácido carboxílico insaturado, produce el *ácido butanoico* con dos átomos de deuterio.

$$\underset{\text{Acido butenoico}}{HOOC-CH{=}CH-COOH} + D_2 \xrightarrow[\text{Wilkinson}]{\text{Catalizador de}} \underset{\text{Acido (2,3-}D_2\text{)-butanoico}}{HOOCCHDCHDCOOH}$$

El ácido *cis*-butenoico da solamente el producto *meso*, y el ácido *trans*-butenoico, el producto racémico. Suponiendo que estos resultados son característicos (lo son), *¿cuál es la estereoquímica de la hidrogenación homogénea?*

2. En el problema 9.1 (Sec. 9.5) vimos que *la hidroxilación con permanganato es syn*, mientras que *la hidroxilación con peroxi ácidos es anti*. Recordando que los epóxidos son intermediarios en esta última reacción (Sec. 9.6) y dado el hecho de que sus reacciones son catalizadas por ácidos, sugiérase un mecanismo detallado para la hidroxilación con peroxi ácidos, demostrando exactamente cómo explica este mecanismo la estereoquímica observada y la catálisis por ácidos. (Verifíquese la respuesta en la Sec. 19.13.)

3. La adición de cloro y agua al 2-buteno produce tanto 2,3-diclorobutano como la clorhidrina, 3-cloro-2-butanol. El *cis*-2-buteno da únicamente la clorhidrina *treo* (racémica), y el *trans*-2-buteno, la clorhidrina *eritro* (racémica).



y el enantiómero *Treo* — y el enantiómero *Eritro*

3-Cloro-2-butanol

(a) Suponiendo que estos resultados son característicos (lo son), *¿cuál es la estereoquímica de la formación de halohidrinas?*

(b) Siguiendo el modelo de las figuras 9.4 y 9.5 (Sec. 9.6), muéstrense todos los pasos para la formación de la clorhidrina a partir del *cis*-2-buteno.

(c) Hágase lo mismo con el *trans*-2-buteno.

(d) En cada una de las reacciones (b) y (c), identifíquese el paso que realmente conduce a un producto racémico.

4. ¿Qué estereoquímica cabe esperar en la eliminación E1? Explíquese detalladamente la respuesta. (*Indicación*: Véase Sec. 9.7.)

5. (a) Alfred Hassner (Universidad de Colorado) descubrió que la yodoazida, IN_3, se adiciona a alquenos terminales con la orientación que se indica, y con estereoespecificidad (*anti*) completa a los 2-butenos. Sugiérase un mecanismo para esta reacción.

$$RCH{=}CH_2 + IN_3 \longrightarrow RCH(N_3)CH_2I$$

(b) En disolventes polares como nitrometano, el BrN_3 se adiciona con la misma orientación y estereoespecificidad que el IN_3. En disolventes no polares como *n*-pentano, sin embargo, se invierte la orientación, y la adición se hace no estereoespecífica. En disolventes de polaridad intermedia, como el cloruro de metileno, se obtienen mezclas de productos; la luz o los peróxidos favorecen la formación de $RCHBrCH_2N_3$; el oxígeno favorece la obtención de $RCH(N_3)CH_2Br$. Explíquense en detalle estas observaciones.

6. Se lleva a cabo cada una de las siguientes reacciones, y los productos se separan mediante una destilación cuidadosa, una recristalización o por cromatografía. Dígase cuántas fracciones se recogerán para cada reacción. Dibújese una fórmula, o fórmulas, estereoquímica para el o los compuestos que contiene cada fracción. Dígase si cada fracción, tal como está recogida, presenta o no actividad óptica.

(a) *trans*-2-penteno + D_2 (catalizador de Wilkinson) $\longrightarrow C_5H_{10}D_2$
(b) (*S*)(*Z*)-3-penten-2-ol + $KMnO_4 \longrightarrow C_5H_{12}O_3$
(c) (*S*)(*Z*)-3-penten-2-ol + $HCO_2OH \longrightarrow C_5H_{12}O_3$
(d) (*E*)-4-metil-2-hexeno racémico + $Br_2 \longrightarrow C_6H_{12}Br_2$
(e) (*S*)-$HOCH_2CHOHCH{=}CH_2$ + $KMnO_4 \longrightarrow C_4H_{10}O_4$
(f) (*R*)-2-etil-3-metil-1-penteno + H_2/Ni $\longrightarrow C_8H_{18}$

7. El 2-buteno obtenido por la reacción E2 del cloruro de *sec*-butilo consiste principalmente en el isómero *trans*, con una proporción *trans*:*cis* de 6:1.

(a) ¿Puede sugerirse una causa o causas para esta estereoselectividad (moderada)? (*Indicación*: Cómo es usual para reacciones irreversibles, compárense las estructuras de los reactivos y de los estados de transición para las vías en competencia.)

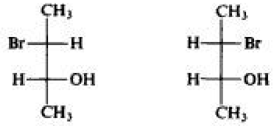
(b) La reacción correspondiente con bromuro de *sec*-butilo produce también más *trans* que *cis*-2-buteno, pero la proporción *trans*:*cis* es solamente 3:1. ¿Cómo se explica esta menor proporción? *Sea específico*. (*Indicación*: Véanse Secs. 2.24 y 7.19).

8. Dése la estructura de los compuestos insaturados con los que se comenzaría, así como el reactivo y las condiciones especiales que se utilizarían para obtener, por adición, cada uno de los productos siguientes.
(a) *eritro*-2,3-dicloropentano
(b) *meso*-3,4-hexanodiol
(c) *meso*-3,4-hexanodiol (a partir de un alqueno diferente)
(d) *treo*-3-bromo-2-butanol
(e) (2,3-D_2)butano racémico ($CH_3CHDCHDCH_3$)

9. (a) En el trabajo descrito en el problema 9.5 (Sec. 9.7), se obtuvieron los 2-butenos en las siguientes proporciones *trans*:*cis*: del isómero *eritro* (V y su enantiómero), 0.82; del isómero *treo* (VI y su enantiómero), 10.6; del bromuro de *sec*-butilo no marcado, en las mismas condiciones, 2.84. ¿Cómo se explican estas diferencias en las proporciones *trans*:*cis*?

(b) En el mismo trabajo se midieron las proporciones de cada 2-buteno a 1-buteno. Las razones *trans*-2-buteno : 1-buteno fueron: del no marcado, 2.82; del *eritro*, 0.82; del *treo*, 2.82. Las proporciones *cis*-2-buteno : 1-buteno fueron: del no marcado, 0.99; del *eritro*, 0.98; del *treo*, 0.27. ¿Cómo se explican estas diferencias? ¿Concuerda la respuesta con la dada para (a)? *Dése una respuesta lo más cuantitativa posible.*

10. (a) Al ser tratado con HBr, el *treo*-3-bromo-2-butanol se convierte en 2,3-dibromobutano racémico, y el *eritro*-3-bromo-2-butanol, en *meso*-2,3-dibromobutano. ¿Cuál parece ser la estereoquímica de esta reacción? ¿Procede con inversión o con retención de la configuración?



y el enantiómero *Treo* y el enantiómero *Eritro*

3-Bromo-2-butanol

(b) Cuando se trata *treo*-3-bromo-2-butanol ópticamente activo con HBr, se obtiene 2,3-dibromobutano *racémico*. ¿Cuál es la estereoquímica de la reacción? Sugiérase un mecanismo que justifique esta estereoquímica.

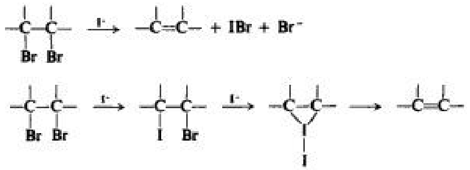
(c) Estas observaciones, publicadas en 1939 por Saul Winstein (Sec. 6.9) y Howard J. Lucas (Instituto Tecnológico de California), son las primeras de muchas descritas como «efectos de grupos vecinos». ¿Ayuda esta expresión a encontrar una respuesta para (b)?

(d) Al ser tratados con HBr acuoso, tanto el *cis*- como el *trans*-2-bromociclohexanol se convierten en el mismo producto. Según (b), ¿cuál podría ser este producto?

11. (a) Se ha propuesto que la conversión de dihalogenuros vecinales en alquenos por la acción del ion yoduro puede proceder mediante un mecanismo de un paso (1), o con uno de tres pasos (2).

(1)

(2)



Descríbanse los detalles, particularmente la estereoquímica esperada, de cada paso de ambos mecanismos.

(b) Se han hecho las observaciones estereoquímicas siguientes:

meso-1,2-dibromo-1,2-dideuteroetano (CHDBrCHDBr) + I^- $\longrightarrow$ *sólo trans*-2-buteno

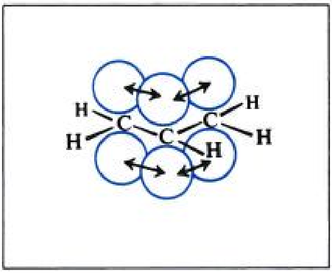
2,3-dibromobutano racémico + I^- $\longrightarrow$ *sólo cis*-2-buteno

Basados en la estereoquímica observada. ¿Qué mecanismo sigue probablemente cada uno de los halogenuros? Explíquese con detalle. ¿Cómo se justifica la diferencia en comportamiento entre los halogenuros?

12. Al ser tratado con la base aromática piridina (Sec. 35.11), el 1,2-dibromo-1,2-difeniletano racémico pierde HBr para dar *trans*-1-bromo-1,2-difenileteno; por el contrario, el *meso*-dibromuro pierde Br_2 para dar *trans*-1,2-difenileteno. (a) Dése un mecanismo para la reacción de cada estereoisómero. (b) ¿Cómo se explica su comportamiento diferente? (*Indicación*: el fenilo es un grupo *grande*).

Conjugación y resonancia

Dienos



10.1 El doble enlace carbono-carbono como sustituyente

En el capitulo 8 comenzamos nuestro estudio de la química del doble enlace carbono-carbono. Se imaginó este doble enlace como un lugar en la molécula del alqueno donde puede suceder una reacción: una adición electrofílica o de radicales libres. Pero ésta solo es una parte de la historia. Además de dar cabida a la adición, el doble enlace ejerce efectos poderosos sobre ciertas reacciones que se desarrollan en otra parte de la molécula. Aunque no sufre un cambio permanente, este doble enlace es importante en la determinación del curso de la reacción. Esta parte de la química de los alquenos es la que estudiaremos en este capítulo: el doble enlace carbono-carbono no como grupo funcional, sino como *sustituyente*.

Hasta aquí hemos analizado diversas familias de compuestos: alcanos, halogenuros de alquilo (y sustancias relacionadas), alcoholes y alquenos. Hemos visto algunas de las propiedades químicas asociadas con el grupo funcional de cada una de estas familias: C—H de los alcanos, —X y —OH de los halogenuros de alquilo y alcoholes, el doble enlace de los alquenos. Nuestro enfoque nos ha conducido a varios tipos, los más importantes, de reacciones orgánicas: sustitución con radicales libres, sustitución nucleofílica, eliminación y adición. Hemos tratado los efectos de los sustituyentes sobre estas reacciones —principalmente grupos alquilo: sus efectos polares y estéricos, y los efectos (hasta el momento no especificados) sobre la estabilidad de radicales libres y alquenos—. También vimos el efecto inductivo de los halógenos.

En este capítulo volveremos a estudiar estas familias de compuestos y cada uno de estos tipos de reacciones, y observaremos los efectos ejercidos por un tipo diferente de sustituyente: el doble enlace carbono-carbono. Descubriremos que éste ejerce su efecto de manera distinta a la de un grupo alquilo y, como resultado, estos efectos suelen ser más poderosos. La mayor parte de estos efectos se derivan de una característica estructural denominada *conjugación*: la ubicación de un orbital π de manera tal que se puede solapar con otros orbitales de la molécula. Además, para reforzar nuestro planteamiento de la conjugación, emplearemos la teoría estructural conocida como *resonancia*.

10.2 Halogenación de los alquenos por radicales libres: sustitución y adición

Observemos la estructura del alqueno simple, propileno. Contiene un doble enlace carbono-carbono, en el que tienen lugar las mismas reacciones que son características del etileno. Con cloruro de hidrógeno, por ejemplo, el propileno sufre adición electrofílica:

$$CH_2{=}CH{-}CH_3$$

Propileno

con bromuro de hidrógeno, en presencia de peróxidos, la adición es por radicales libres.

$$CH_3{-}CH{=}CH_2 + HCl \longrightarrow CH_3{-}CH(Cl){-}CH_2(H)$$

Cloruro de isopropilo
Unico producto

Más fácil que para etileno

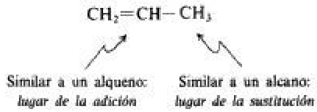
$$CH_3{-}CH{=}CH_2 + HBr \xrightarrow{\text{peróxidos}} CH_3{-}CH(H){-}CH_2(Br)$$

Bromuro de *n*-propilo
Unico producto

Más fácil que para etileno

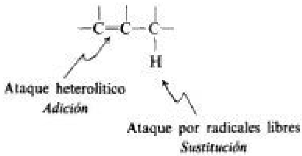
Pero el propileno también presenta un grupo metilo, que modifica las reacciones que se llevan a cabo en el doble enlace. Debido a este grupo metilo, la adición electrofílica es más rápida que con etileno, y da exclusivamente cloruro de isopropilo. También, debido al grupo metilo, la adición de radicales libres es más rápida que con etileno, dando exclusivamente bromuro de *n*-propilo. Así, el grupo metilo afecta, como sustituyente, a la reactividad del doble enlace carbono-carbono y determina la orientación del ataque.

Modifiquemos ahora nuestro enfoque y consideremos el grupo metilo, no como sustituyente, sino como lugar de la reacción. ¿Qué tipo de reacción podemos esperar que suceda aquí? Este grupo tiene una estructura similar a un alcano, por lo que podemos suponer que debe dar reacciones del tipo de las de un alcano: la sustitución de un halógeno por radicales libres, por ejemplo,



Consideremos, entonces, la reacción del propileno con los halógenos. Sin embargo, la molécula del propileno presenta *dos* sitios donde puede atacar el halógeno, el doble enlace y el grupo metilo. ¿Podemos dirigir el ataque a sólo uno de estos lugares? La respuesta es afirmativa: *mediante nuestra elección de las condiciones de reacción.*

Sabemos que los alcanos sufren sustitución por halógeno a temperaturas elevadas o por la influencia de la luz ultravioleta, y generalmente en fase gaseosa: condiciones que favorecen la formación de radicales libres. Sabemos que los alquenos se someten a reacciones de adición a bajas temperaturas y en ausencia de luz, y generalmente en fase líquida: condiciones que favorecen reacciones heterolíticas o que al menos no ayudan a la generación de radicales.

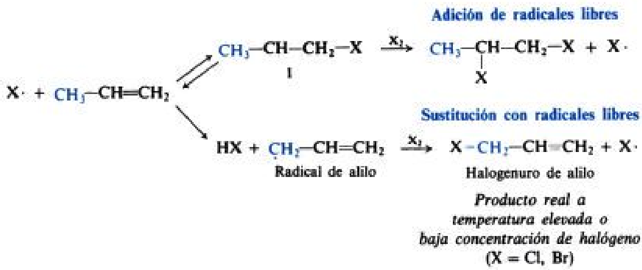


Si se desea dirigir el ataque del halógeno a la parte alquílica del alqueno, debemos elegir condiciones favorables para la reacción de radicales libres, y desfavorables para la heterolítica. Los químicos de la Shell Development Company descubrieron que a temperaturas de 500-600 °C, una mezcla de propileno y cloro gaseosos da principalmente el producto de sustitución, 3-cloro-1-propeno, conocido como *cloruro de alilo* (CH_2═CH—CH_2— = **alilo**). El bromo se comporta de forma análoga.



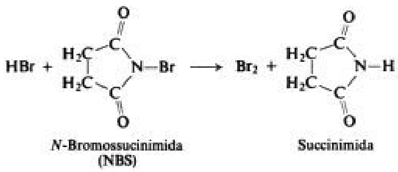
Según lo expuesto en las secciones 8.18 y 8.19, cabe preguntarse por qué el halógeno no se agrega al doble enlace, en lugar de extraer un átomo de hidrógeno. H. C. Brown (Universidad de Purdue) ha sugerido que el átomo de halógeno se *adiciona*, pero a temperaturas elevadas es expulsado antes de que pueda ocurrir la segunda etapa de la adición de radicales libres.

Concuerda con la explicación de Brown el descubrimiento de que puede utilizarse una *concentración baja* de halógeno, en vez de una temperatura elevada para favorecer la sustitución a expensas de la adición (de radicales libres). La adición del átomo de halógeno



da el radical I, que se descompone (para regenerar el material de partida) si la temperatura es elevada o si no encuentra pronto una molécula de halógeno para completar la adición. Por otra parte, una vez formado el radical alilo, éste no tiene otra opción que esperar una molécula de halógeno, cualquiera que sea la temperatura o lo baja que sea la concentración de halógeno.

El compuesto *N*-**bromosuccinimida (NBS)** es un reactivo empleado con el *propósito específico de bromar alquenos en la posición alílica*: el NBS funciona simplemente proporcionando una baja concentración constante de bromo. A medida que va formándose cada moleñcula de HBr para halogenación, la molécula se convierte en Br_2 mediante el NBS.



10.3 Sustitución en alquenos por radicales libres: orientación y reactividad

Los grupos alquílicos de los alquenos, por tanto, son sustituidos por halógenos exactamente del mismo modo que los alcanos. Sin embargo, unido a estos grupos alquilo hay un sustituyente: el doble enlace. Al igual que los alquilos afectan a la reactividad del doble enlace, este último influye en la reactividad de los grupos alquílicos. Veamos cuál es el efecto y cómo surge.

La halogenación de muchos alquenos ha demostrado que: (a) los hidrógenos unidos a carbonos con doble enlace sufren muy poca sustitución, y (b) los hidrógenos conectados a

carbonos adyacentes al doble enlace son particularmente reactivos en la sustitución. El estudio de reaciones que implican un ataque por otros radicales libres, además de los átomos de halógeno, ha establecido que una norma general es: los hidrógenos unidos a carbonos con doble enlace, conocidos como hidrógenos **vinílicos**, son más difíciles de separar que los hidrógenos primarios corrientes; los hidrógenos unidos a carbonos adyacentes a un doble enlace, llamados **alílicos**, son aún más difíciles de separar que los hidrógenos terciarios.



Podemos ampliar ahora la secuencia de reactividad de la sección 3.23.

Facilidad de separación de átomos de hidrógeno	alílico > 3° > 2° > 1° > CH_4 > vinílico

En los alquenos, la sustitución procede por el mismo mecanismo que en los alcanos. Por ejemplo:

$$\underset{\text{Etileno}}{CH_2{=}CH{-}H} \xrightarrow{Cl\cdot} \underset{\text{Radical vinilo}}{CH_2{=}CH\cdot} \xrightarrow{Cl_2} \underset{\text{Cloruro de vinilo}}{CH_2{=}CH{-}Cl}$$

$$\underset{\text{Propileno}}{CH_2{=}CH{-}CH_2{-}H} \xrightarrow{Cl\cdot} \underset{\text{Radical alilo}}{CH_2{=}CH{-}CH_2\cdot} \xrightarrow{Cl_2} \underset{\text{Cloruro de alilo}}{CH_2{=}CH{-}CH_2Cl}$$

Es evidente que el radical vinilo se forma muy lento, y el alilo, muy rápido. Ahora podemos ampliar la secuencia de la sección 3.25.

Facilidad de formación de radicales libres	alilo > 3° > 2° > 1° > $CH_3\cdot$ > vinilo

¿Están de acuerdo estos hallazgos con nuestra regla de que *cuanto más estable es el radical, más rápidamente se genera*? ¿Es relativamente inestable el radical vinilo de formación lenta? ¿Es relativamente estable el radical alilo de generación rápida?

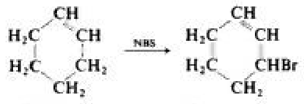
Las energías de disociación de los enlaces de la tabla 1.2 (Sec. 1.14) indican que se necesita una energía de 108 kcal para formar radicales vinilo desde un mol de etileno, comparado con las 98 kcal necesarias para generar radicales etilo desde el etano. En consecuencia, el radical vinilo contiene más energía y es menos estable que un radical metilo, cuando se refiere al hidrocarburo del cual deriva cada uno.

Por otra parte, las energías de disociación de enlaces indican que sólo se necesitan 88 kcal para formar radicales alilo de propileno, comparadas con las 92 kcal para los radicales *t*-butilo. En relación con el hidrocarburo del cual se derivan, el radical alilo contiene menos energía y es más estable que el *t*-butilo.

Podemos ampliar ahora la secuencia de la sección 3.24; en relación con el hidrocarburo del cual se generan, el orden de estabilidad de radicales libres es:

Estabilidad de radicales libres	alilo > 3° > 2° > 1° > $CH_3\cdot$ > vinilo

Entonces, el doble enlace afecta de algún modo a la estabilidad de ciertos radicales libres; ejerce un efecto similar sobre los radicales incipientes del estado de transición, con lo que influye en la velocidad de su formación. Mediante estos efectos sobre la velocidad de reacción, el doble enlace contribuye a determinar la *orientación* de la sustitución en un alqueno por radicales libres y de las *reactividades relativas* de alquenos diferentes. Así, el alqueno cíclico, ciclohexeno, se broma casi exclusivamente en las posiciones alílicas, y reac-



Ciclohexeno → 3-Bromociclohexeno

ciona más rápido que el hidrocarburo saturado, ciclohexano, a pesar de un factor de probabilidad de 12:4 favorable a un ataque en el compuesto saturado. (*Problema*: ¿Por qué 12:4?)

Sabemos que los radicales libres no sólo se forman por extracción de hidrógeno, sino también por adición a un doble enlace. Aquí, un doble enlace puede ayudar a determinar la orientación y reactividad mediante su efecto sobre la estabilidad del radical libre incipiente; sólo que ahora se trata de un *segundo* doble enlace, no del que está sometido a la adición.

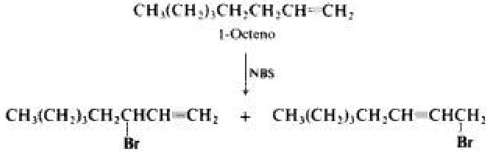
Ya dimos una posibble explicación para la baja estabilidad de los radicales vinílicos (Sección 7.4). La unión de un hidrógeno vinílico al carbono resulta del solapamiento de un orbital sp^2 de este último, en lugar de un sp^3 de un carbono saturado, por lo que dicho enlace es más corto y firme, y hay que invertir más energía para romperlo. En relación con el hidrocarburo del cual procede, un radical vinílico es, por consiguiente, relativamente inestable.

La elevada estabilidad de los radicales alílicos puede explicarse, como veremos, por la teoría estructural: específicamente por medio del concepto de resonancia. Sin embargo, antes de ocuparnos de este concepto, estudiemos algunas características más de los radicales alílicos que, al igual que sus estabilidades, son poco usuales.

10.4 Sustitución en alquenos por radicales libres: transposición alílica

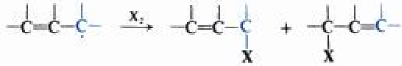
Ya que utilizaremos el radical alilo como introducción al concepto de conjugación y a la teoría de la resonancia, examinaremos en detalle su estructura. Además del hecho de que (a) *el radical alilo es especialmente estable*, hay otros que deben justificarse por medio de una estructura satisfactoria. Veamos cuáles son estos hechos.

(b) *La sustitución por radicales libres en posiciones alílicas puede conducir a una transposición alílica.* Cuando se trata 1-octeno, por ejemplo, con *N*-bromosuccini-



1-Octeno → 3-Bromo-1-octeno + 1-Bromo-2-octeno (*Producto transpuesto*)

mida, no sólo se obtiene el 3-bromo-1-octeno esperado, sino también —y en cantidad mayor— 1-bromo-2-octeno (tanto *Z* como *E*). Es un hidrógeno alílico del C-3 lo que se extrae, pero en gran parte del producto aparece bromo en el C-1. Cuando la estructura lo permite, esta transposición alílica sucede según un esquema bien definido:



Podemos apreciar que el radical alílico reacciona para dar dos productos distintos: uno, en el que el halógeno se ha unido al carbono que perdió el hidrógeno, y otro, en el que el halógeno se ha unido al carbono del otro extremo de la unidad de tres carbonos —el sistema alílico— que representamos por C=C—C·.

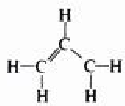
El examen de las estructuras implicadas indica que tal transposición no implica ninguna migración de átomos o grupos, solamente el doble enlace aparece en una posición diferente de la que ocupaba en el reactivo.

10.5 Simetría del radical alilo

(c) *El radical alilo es una molécula simétrica.*

Como ya hemos visto, un doble enlace carbono-carbono es distinto de uno simple: es más corto y más fuerte; la rotación alrededor del enlace C—C se halla impedida; los carbonos doblemente enlazados sujetan otros átomos —hidrógenos, por ejemplo— mediante enlaces más cortos y firmes.

Si el radical alilo realmente tuviera la estructura «clásica» hasta ahora descrita,

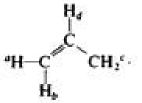


no sería simétrico en torno al átomo de carbono central; es decir, los extremos de la molécula serían diferentes entre sí. Contendría dos tipos de enlaces carbono-carbono: uno simple, largo, y otro doble, corto.

Pues bien, un espectro RSE (espectro de resonancia del espín electrónico, Sec. 16.17) refleja la estructura de un radical libre, según puede observarse en los *hidrógenos* de la molécula: entre otras cosas, indica cuántos «tipos» diferentes de hidrógeno contiene el radical libre. Emite una señal por cada hidrógeno, o por cada conjunto de hidrógenos *equivalentes*; esto es, cada conjunto de hidrógenos en el mismo entorno (Sec. 16.7).

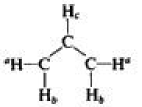
Examinemos la estructura clásica del radical alilo. Los dos hidrógenos vinílicos (H_a y H_b) en el carbono terminal no serían equivalentes (diastereotópicos, en realidad), puesto

que uno es *cis*, y otro, *trans* con respecto al $-CH_2$. Los dos hidrógenos (H_c) del $-CH_2$ serían equivalentes; debido a la rotación rápida en torno al enlace simple carbono-carbono, ambos estarían en el mismo entorno *promedio*. Finalmente, está el hidrógeno vinílico (H_d) sobre el carbono central: diferente de todos los demás. En consecuencia, si el radical alilo tuviera la estructura clásica, sería de esperar un espectro RSE correspondiente a *cuatro* tipos de hidrógenos.



Radical alilo
Estructura clásica: debería dar cuatro señales RSE

Sin embargo, el espectro realmente medido solamente revela *tres* tipos de hidrógenos. Todo hidrógeno vinílico de un extremo de la molécula tiene una contraparte idéntica en el otro extremo.



Radical alilo
Estructura real: da tres señales RSE

(Los dos hidrógenos marcados H_a son equivalentes, y también lo son los marcados H_b.) Los dos extremos de la molécula son equivalentes; los enlaces carbono-carbono son exactamente del mismo tipo. El radical alilo es perfectamente *simétrico* en torno al carbono central.

Nuestra estructura clásica del radical alilo es evidentemente insatisfactoria. Se requiere una estructura que explique la notable estabilidad de este radical, la existencia de las transposiciones alílicas y la simetría revelada por la RSE. Para conocer esta estructura, debemos analizar la teoría de la *resonancia*.

10.6 Teoría de la resonancia

Será útil exponer primero algunos de los principios generales del concepto de resonancia, y analizarlos luego en función de un ejemplo específico: la estructura del radical alilo.

(a) *Siempre que se pueda representar una molécula por dos o más estructuras que sólo difieren en el ordenamiento de los electrones —esto es, mediante estructuras que presentan el mismo ordenamiento de los núcleos atómicos—, hay* **resonancia**. La molécula es un **híbrido** de todas esas estructuras, y no puede representarse satisfactoriamente por ninguna de ellas. Se dice que cada una de esas estructuras **contribuye** al híbrido.

(b) *Cuando las estructuras contribuyentes tienen aproximadamente la misma estabilidad (el mismo contenido energético), la* **resonancia es importante**. La contribución de

cada estructura al híbrido depende de la estabilidad relativa de esa estructura: las estructuras más estables dan mayor contribución.

(c) *El híbrido de resonancia es más estable que cualquiera de las estructuras contribuyentes.* Este aumento de la estabilidad se denomina **energía de resonancia**. Cuanto más iguales sean las estabilidades de las estructuras contribuyentes, mayor será la energía de resonancia.

Sólo puede haber resonancia entre estructuras que contengan el *mismo número de electrones impares.* Sólo nos interesará esta restricción al tratar *di*-radicales: moléculas que contienen *dos* electrones no apareados. No puede haber resonancia entre una estructura de dirradical y otra con todos sus electrones apareados.

10.7 El radical alilo como híbrido de resonancia

Así pues, desde el punto de vista de la resonancia, el radical alilo es un híbrido de resonancia de las dos estructuras, I y II.

$$CH_2{=}CH{-}CH_2\cdot \qquad \cdot CH_2{-}CH{=}CH_2$$

I II

Esto significa simplemente que el radical alilo no corresponde ni a I ni a II, sino más bien a una estructura intermediaria entre I y II. Además, puesto que I y II son exactamente iguales, por lo que tienen la misma estabilidad, el híbrido de resonancia está igualmente relacionado con I y con II; o sea, se dice que I y II contribuyen al híbrido por igual.

Esto *no* significa que la mitad de las moléculas del radical alilo corresponden a I, y la otra mitad, a II, ni tampoco que una molécula individual oscila entre I y II; todas ellas son iguales, y cada una tiene una estructura intermediaria entre I y II.

Resulta útil una analogía con híbridos biológicos propuesta por el profesor G. W. Wheland (Universidad de Chicago). Cuando decimos que una mula es un híbrido de caballo y burra, no estamos pensando que algunas mulas son caballos y otras burros, ni tampoco que una mula sea durante un tiempo caballo, y en otro momento, burra. Simplemente queremos indicar que una mula es un animal relacionado tanto con el caballo como con el burro, y que puede definirse convenientemente en función de esos animales que nos son familiares.

Es aún más adecuada una analogía empleada por el profesor John D. Roberts (Instituto Tecnológico de California). Un viajero medieval europeo retorna a su hogar de un viaje a India y describe un rinoceronte como cruce entre dragón y unicornio —descripción bastante satisfactoria de un animal real en función de dos animales familiares, pero totalmente imaginarios.

Debe entenderse que nuestra imagen de dos estructuras para representar al radical alilo no implica que alguna de ellas (o las moléculas que cada una de ellas representa individualmente) tiene existencia real. Las dos imágenes son necesarias para las limitaciones de la inexactitud de nuestros métodos para presentar moléculas: hacemos dos representaciones, porque una *sencilla* no sería suficiente. No es de extrañar que ciertas moléculas no puedan representarse por una estructura del tipo que hemos empleado; al contrario, lo sorprendente es que las representaciones simples de guiones y puntos utilizadas por los químicos orgánicos hayan funcionado tan bien.

La teoría de la resonancia nos dice, además, que el radical alilo no contiene un enlace simple carbono-carbono y otro doble (como se indica en I y II), sino que tiene dos enlaces

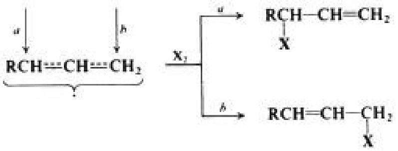
idénticos, cada uno intermediario entre uno simple y uno doble. Este nuevo tipo de enlace —**enlace híbrido**— ha sido descrito como *un enlace y medio*. Se dice que posee la mitad de carácter de enlace simple, y la mitad, de doble.

$$\left[\underset{\text{I}}{CH_2{=}CH{-}CH_2\cdot} \quad \underset{\text{II}}{\cdot CH_2{-}CH{=}CH_2}\right] \textit{ equivalente a } \underset{\text{III}}{\underbrace{CH_2\overset{\cdots}{-}CH\overset{\cdots}{-}CH_2}_{\cdot}}$$

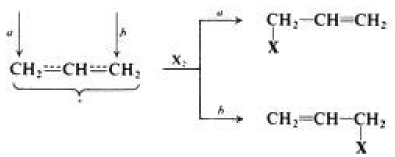
El electrón impar no se encuentra en uno u otro carbono, sino que está *deslocalizado*, encontrándose distribuido por igual sobre los dos carbonos terminales. Podemos representar esta molécula híbrida simétrica como en III, en donde las líneas de puntos representan medios enlaces.

Hemos arribado, por cierto, exactamente al tipo de estructura altamente simétrica indicada por el espectro RSE del radical alilo.

La transposición alílica es una consecuencia natural del carácter híbrido de un radical alílico. Los carbonos terminales del sistema alílico de tres carbonos son exactamente



equivalentes en el propio radical, y muy similares en un radical alílico sustituido asimétricamente. Cuando un halógeno reacciona con tal radical, puede ligarse a cualquiera de estos carbonos terminales. Donde la estructura lo permite, como en el 1-octeno, por ejemplo, esta unión queda demostrada a ambos extremos por la formación de dos productos diferentes. En el caso del propio radical alilo no sustituido, se obtiene el mismo producto, cualquiera que



sea el extremo que recibe al halógeno, por lo que no se *observa* una transposición; sin embargo, tampoco cabe duda de que en este caso ambos carbonos están sometidos al ataque.

10.8 Estabilidad del radical alilo

Otra consecuencia muy importante de la teoría de la resonancia es la siguiente: *como híbrido de resonancia, el radical alilo es más estable (o sea, contiene menos energía) que cualquiera de las estructuras contribuyentes.* Esta estabilidad adicional de la molécula se denomina *energía de resonancia.* Puesto que estas estructuras contribuyentes específicas son exactamente equivalentes y, en consecuencia, de igual estabilidad, esperamos que la estabilización debida a la resonancia sea grande.

¿Puede decirse lo grande que es la energía de resonancia del radical alilo? Para conocer el valor exacto, deberíamos comparar el radical alilo híbrido real con uno *inexistente* de estructura I o II, algo que experimentalmente no es posible. Sin embargo, podemos estimar la energía de resonancia comparando dos reacciones: la disociación del propano para generar un radical *n*-propilo, y la disociación del propeno para formar un radical alilo.

$$\underset{\text{Propano}}{CH_3CH_2CH_3} \longrightarrow \underset{\text{Radical } n\text{-propilo}}{CH_3CH_2CH_2\cdot} + H\cdot \qquad \Delta H = +98 \text{ kcal}$$

$$\underset{\text{Propileno}}{CH_2{=}CH{-}CH_3} \longrightarrow \underset{\text{Radical alilo}}{CH_2{=}CH{-}CH_2\cdot} + H\cdot \qquad \Delta H = +88$$

Propano, propileno y el radical *n*-propilo pueden representarse de forma satisfactoria por una sola estructura; por otra parte, el radical alilo es un híbrido de resonancia. Observamos que la diferencia energética entre propileno y el radical alilo es 10 kcal/mol menor (98 − 88)

que la diferencia energética entre propano y el radical *n*-propilo; atribuimos la menor energía de disociación enteramente a la estabilización por resonancia del radical alilo y estimamos que la energía correspondiente es 10 kcal/mol.

10.9 Descripción orbital del radical alilo

Para tener un cuadro más claro de lo que es un híbrido de resonancia —y, en especial, para comprender cómo surge la estabilización por resonancia—, consideremos los orbitales de enlace del radical alilo.

Puesto que cada carbono está unido a otros tres átomos, utiliza orbitales sp^2 (como en el etileno, Sec. 7.2). El solapamiento de estos orbitales entre sí, y con los *s* de cinco átomos de hidrógenos genera el esqueleto molecular indicado en la figura 10.1, con todos los ángulos de enlace de 120°. Además, cada átomo de carbono tiene un orbital *p*, que, como sabemos, consta de dos lóbulos iguales, uno por encima y el otro por debajo del plano de los enlaces σ, y que está ocupado por un solo electrón.

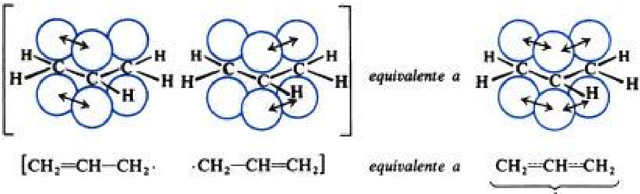


Fig. 10.1 Radical alilo. El orbital *p* del carbono central solapa orbitales *p* a uno y otro lado para permitir la deslocalización de electrones.

Como en el caso del etileno, el orbital *p* de un carbono puede solapar al correspondiente de un átomo de carbono adyacente, permitiendo así el apareamiento de electrones y la formación de un enlace. De este modo obtenemos cualquiera de las dos estructuras contribuyentes, I o II, en las que el electrón no apareado ocupa un orbital *p* del carbono restante. Pero el solapamiento no se limita a un par de orbitales *p*, como es el caso del etileno; el orbital *p* del carbono central solapa igualmente bien los orbitales *p* de los dos carbonos unidos a él. El resultado es un par de nubes electrónicas π continuas, una por encima y otra por debajo del plano de los átomos.

Debido a que el mismo orbital no puede ocupar más de dos electrones (principio de exclusión de Pauli), estas nubes π se componen de *dos* orbitales (Sec. 33.5). Uno de ellos, que contiene dos electrones π, abarca los tres átomos de carbono; el otro, que contiene el tercer electrón π (no apareado), está distribuido por partes iguales entre los carbonos terminales.

El solapamiento de los orbitales *p* en una y otra dirección, y la participación resultante de cada electrón en dos enlaces equivalen a nuestra descripción previa del radical alilo como híbrido resonante de dos estructuras. Estos dos métodos de representación, el dibujo de

varias estructuras resonantes y el de una nube electrónica, son sólo intentos imprecisos para transmitir, por medio de dibujos, la idea de que *un par de electrones determinado puede servir para conectar más de dos núcleos*. Esta propiedad de los electrones π de participar en varios enlaces, esta **deslocalización de electrones**, da origen a enlaces más fuertes y a una molécula más estable. Por esta razón, frecuentemente se emplea el término *energía de deslocalización*, en vez de *energía de resonancia*.

El enlace covalente debe su fuerza a que un electrón es atraído con mayor intensidad por dos núcleos que por uno. En forma análoga, un electrón es atraído más fuertemente por tres núcleos que por dos.

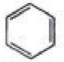
Habíamos visto (Sec. 2.22) que el radical metilo puede no ser enteramente plano, o sea, que la hibridación del carbono puede ser intermediaria entre sp^2 y sp^3. Para el radical alilo, por el contrario —y para muchos otros radicales libres—, la planaridad es un requisito evidente que permite el solapamiento de orbitales p hacia la estabilidad del radical.

Desde el punto de vista de las estructuras convencionales de los enlaces de valencia que utilizamos, es difícil representar una estructura única que sea intermediaria entre dos, la I y la II. Por otra parte, la descripción orbital brinda un cuadro bastante claro del radical alilo: la densidad electrónica que enlaza al carbono central con cada uno de los otros es intermediaria entre la de un enlace simple y la de un doble enlace.

Durante generaciones, los químicos han utilizado la palabra *conjugado* para describir moléculas que contienen dobles enlaces (o triples) y simples alternados: 1,3-butadieno, por ejemplo, o (de manera especial) benceno. Se dio un nombre particular a los compuestos con esta característica estructural, porque se observó que tenían algunas propiedades peculiares en común.

$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$

1,3-Butadieno



Benceno

Con la aparición de la teoría de la resonancia en la década de 1930, se atribuyeron estas propiedades peculiares de las moléculas conjugadas a la interacción de los orbitales π de dos o más dobles enlaces: un solapamiento muy similar al que se acaba de describir para el «doble enlace» de un radical alilo con el orbital p que contiene el electrón impar. El significado de la palabra *conjugación* fue ampliado para incluir la yuxtaposición de un doble enlace y cualquier orbital π o p —yuxtaposición que permite el solapamiento—. Con *hiperconjugación*, el concepto ha sido ampliado, para incluir una yuxtaposición similar de enlaces de cualquier tipo —tanto σ como π o p—, que permite, una vez más, el solapamiento lateral.

En consecuencia, el radical alilo es una molécula conjugada. Interpretamos sus propiedades especiales, como lo haremos para otras moléculas conjugadas, mediante el uso de la teoría de la resonancia. Se espera que un doble enlace carbono-carbono tiene una función especial como sustituyente cada vez que su ubicación en una molécula crea un sistema conjugado: un sistema que, de acuerdo con nuestra interpretación, debe existir como híbrido de resonancia.

10.10 Aplicación de la teoría de la resonancia

La gran utilidad y, por consiguiente, el gran valor de la teoría de la resonancia consiste en que mantiene el tipo simple, aunque impreciso, de representación estructural, empleado hasta ahora en este libro. Es a menudo particularmente útil estimar la estabilidad de una estructura basándose en su **racionalidad**. Si sólo puede dibujarse una estructura razonable para una molécula, hay muchas probabilidades de que esta estructura la describa adecuadamente.

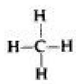
El criterio de racionalidad no es tan vago como puede parecer. Que una estructura particular nos parezca razonable, significa que hemos encontrado antes un compuesto cuyas propiedades se justifican por una estructura de ese tipo, que debe representar, en consecuencia, un tipo de ordenamiento atómico y electrónico bastante estable. Cada una de las estructuras contribuyentes del radical alilo, por ejemplo, parece bastante razonable, porque conocemos compuestos que poseen características de esta estructura, como los alquenos y los radicales libres.

Hay varios criterios que podemos emplear para estimar estabilidades relativas y, en consecuencia, la importancia relativa de estructuras contribuyentes. Uno de éstos, tiene que ver con (a) *la electronegatividad y la ubicación de carga.*

Un método conveniente para indicar la polaridad (*carácter iónico*) del enlace hidrógeno-cloro, por ejemplo, es la representación del HCl como un híbrido de las estructuras I y II. Juzgamos que II tiene estabilidad apreciable y su contribución es importante, porque la carga negativa se encuentra sobre un átomo muy electronegativo: el cloro.

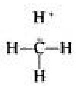
$$\underset{\text{I}}{\text{H—Cl}} \qquad \underset{\text{II}}{\text{H}^+\text{Cl}^-}$$

Por otra parte, consideramos que el metano está representado adecuadamente por la estructura única III.

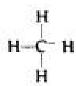


III

Aunque es posible dibujar estructuras iónicas adicionales, como IV y V, consideramos que son inestables, porque en ellas se ubica una carga negativa sobre un átomo de baja electronegatividad, el carbono. Suponemos que IV y V tengan una contribución despreciable al híbrido, por lo que las ignoramos.



IV

 etc.

V

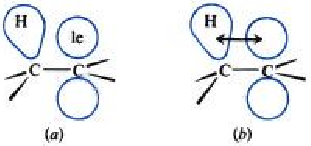
En secciones posteriores emplearemos nuevos criterios para ayudarnos a estimar estabilidades de posibles estructuras contribuyentes: (b) *número de enlaces* (Sec. 10.22); (c) *dispersión de carga* (Sec. 14.16); (d) *octeto completo contra incompleto* (Secs. 10.15 y 14.18); (e) *separación de cargas* (Sec. 23.12).

Finalmente, estudiaremos ciertos casos para los cuales hay mucha evidencia —longitudes de enlaces, momentos dipolares, reactividad— de que la descripción precisa de una molécula determinada requiere la contribución de estructuras de un tipo que nos puede parecer bastante irracional (Secs. 10.11 y 10.16); esto nos hace recordar que es muy poco lo que sabemos acerca de la estructura molecular, por lo que debemos estar preparados para modificar nuestra idea de lo que es razonable, para ajustarla a la evidencia proporcionada por los hechos experimentales.

En la próxima sección encontraremos estructuras de apariencia realmente extraña.

Observemos en este punto una extensión de la teoría de la resonancia que implica un tipo de conjugación, a pesar de no implicar un doble enlace.

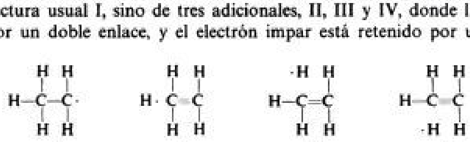
Las estabilidades relativas de los radicales alquilo terciarios, secundarios y primarios se explican con el mismo argumento empleado para justificar la estabilidad del radical alilo: la *deslocalización de los electrones*, esta vez mediante el solapamiento entre el orbital p, ocupado por el electrón impar, y un orbital σ del grupo alquilo (Fig. 10.2). Por medio de este solapamiento, los electrones pueden contribuir, en cierto grado, a la unión de tres núcleos: dos carbonos y un hidrógeno. Este tipo de deslocalización, que comprende orbitales σ, se denomina **hiperconjugación**.



(a) (b)

Fig. 10.2 Hiperconjugación en un radical libre alquilo. (a) Orbitales σ y p separados. (b) Orbitales traslapados.

Desde el punto de vista de la resonancia, el radical etilo, por ejemplo, es un híbrido, no sólo de la estructura usual I, sino de tres adicionales, II, III y IV, donde los dos carbonos están unidos por un doble enlace, y el electrón impar está retenido por un hidrógeno.



I II III IV

Individualmente, cada una de estas estructuras de resonancia «sin enlace» parece extraña, pero, en conjunto, dan a entender que el enlace carbono-hidrógeno es algo menos que un enlace simple, el enlace carbono-carbono tiene algún carácter de doble enlace, y que el electrón impar es acomodado parcialmente por los átomos de hidrógeno. La contribución de estas estructuras inestables no es, de ninguna manera, de la importancia de las estructuras equivalentes para el radical alilo, por ejemplo, y que la estabilización resultante tampoco es tan grande. Sin embargo, se estima que estabiliza al radical etilo hasta unas 6 kcal, en relación con el radical metilo (104 − 98, Sec. 3.24), para el que la resonancia es imposible.

Si ampliamos esta idea al radical isopropilo, descubrimos que, en vez de tres estructuras de hiperconjugación, ahora tenemos seis (*dibújelas*). El mayor número de estructuras contribuyentes significa mayor deslocalización del electrón impar y, por tanto, mayor estabilización del radical. De acuerdo con lo dicho, resulta que la energía de disociación de los enlaces de los hidrógenos isopropílicos es sólo de 95 kcal, lo que indica una energía de resonancia de 9 kcal/mol (104 − 95).

Debería haber nueve estructuras hiperconjugadas para el radical *t*-butilo (*escríbalas*). Aquí encontramos una energía de disociación de enlace de 92 kcal, lo que indica una estabilización por resonancia de 12 kcal/mol (104 − 92).

En resumen, las estabilidades relativas de los radicales libres están determinadas por la deslocalización de los electrones, que resulta del solapamiento de los orbitales p ocupados por el electrón impar: solapamiento con una nube π de un doble enlace en el radical alilo, o solapamiento con enlaces σ en radicales alquilo.

Propuesta en 1939 por R. S. Mulliken (Universidad de Chicago), la idea de la hiperconjugación ha levantado mucha controversia, al menos en algunas de sus aplicaciones (véase Sec. 10.24). Se ha investigado mucho, y se sigue investigando, en el intento de evaluar la importancia de los efectos hiperconjugativos.

10.12 El catión alilo como híbrido de resonancia

Volvamos a la química heterolítica, y veamos cómo la afecta la presencia de un doble enlace en la molécula del sustrato. Puesto que los carbocationes son intermediarios clave en gran parte de la química heterolítica, comencemos con el examen del *catión alilo*:

$$CH_2{=}CH{-}CH_2^+$$

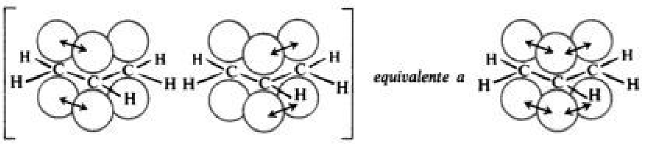
Catión alilo
Estructura clásica

Antes de examinar los hechos, veamos las predicciones que podemos hacer acerca de este carbocatión, utilizando la teoría de la resonancia. Como siempre, examinaremos la estructura de la molécula. Hemos dibujado el catión alilo como I, pero podríamos haberlo escrito igualmente como II. Reconocemos de inmediato, ahora, que las estructuras I y II cumplen con las condiciones de la resonancia: *estructuras que sólo difieren en la disposición electrónica.*

$$\left[\underset{\text{I}}{CH_2{=}CH{-}CH_2^+} \quad \underset{\text{II}}{^+CH_2{-}CH{=}CH_2}\right] \quad \textit{equivalente a} \quad \underset{\text{III}}{\underbrace{CH_2{\cdots}CH{\cdots}CH_2}_{\oplus}}$$

Según la teoría de la resonancia, ni I ni II representan adecuadamente el catión, ya que se trata de un *híbrido* de I y II, cuya estructura podríamos representar como III. Al ser I y II exactamente equivalentes y, en consecuencia, de la misma estabilidad, contribuyen al híbrido por igual. Al igual que el radical alilo, el catión alilo no contiene un enlace simple carbono-carbono ni uno doble: tiene dos enlaces idénticos, cada uno intermediario entre un enlace simple y uno doble. La carga positiva no se localiza en ninguno de los carbonos terminales, sino que se distribuye sobre los dos.

Lo mismo que para el radical alilo, podemos obtener un esquema más claro de esta molécula si examinamos los orbitales enlazantes implicados. En ambas estructuras contribuyentes hay un orbital p vacío en el carbono electrónicamente deficiente. El solapamiento de este orbital p vacío con la nube π del doble enlace resulta en la deslocalización de los electrones π: cada uno de estos dos electrones ayuda a mantener juntos a los tres núcleos de carbono (Fig. 10.3).



$$\left[CH_2{=}CH{-}CH_2^+ \quad ^+CH_2{-}CH{=}CH_2\right] \quad \textit{equivalente a} \quad \underbrace{CH_2{\cdots}CH{\cdots}CH_2}_{\oplus}$$

Fig. 10.3 Catión alilo. El orbital p del carbono central solapa orbitales p a uno y otro lado para permitir la deslocalización de electrones.

Pues bien, basados en la estructura que hemos deducido, ¿qué predicciones podemos hacer en cuanto a las propiedades del catión alilo? En primer lugar, y puesto que I y II son exactamente equivalentes, esperamos que la resonancia sea *importante, dando origen a una estabilización considerable de la molécula.*

Esta predicción la confirman los hechos, como se muestra en la tabla 1.3 (Sec. 1.14). La energía de disociación heterolítica para el cloruro de alilo es de 173 kcal, 12 kcal menos que para el cloruro de n-propilo, y aproximadamente la misma que para el cloruro de isopropilo (170 kcal). Así, aunque la estructura I o II es formalmente la de un catión primario, el catión

alilo es casi tan estable como uno secundario. Podemos ampliar ahora la secuencia de la sección 5.20.

Estabilidad de carbocationes $3° > \underset{2°}{\text{alilo}} > 1° > CH_3^+$

En segundo lugar, esperamos que el catión alilo *sea simétrico en torno al carbono central.* De nuevo, los hechos confirman esta aseveración. El catión alilo y los cationes alílicos sustituidos en forma simétrica han sido preparados en condiciones fuertemente ácidas y estudiados espectroscópicamente. El espectro infrarrojo de tal catión es especialmente revelador: no aparecen dos bandas de absorción para el estiramiento carbono-carbono (Sección 16.18), una para C—C y otra para C=C; en cambio, sólo aparece *una*. Esta banda se encuentra en una frecuencia intermedia entre las características de C—C y las de C=C, lo que indica dos enlaces C=C equivalentes. La intensidad de esta banda —se trata de la banda infrarroja más intensa observada para compuestos orgánicos— es indicativa de un sistema con una carga positiva ubicada en ambos carbonos terminales.

10.13 Sustitución nucleofílica en sustratos alílicos: S_N1. Reactividad. Transposición alílica

Nuestros pronósticos sobre las propiedades del catión alilo han sido correctos hasta aquí. Veamos ahora lo que podemos esperar de una reacción, donde los cationes alílicos son intermediarios: la sustitución nucleofílica del tipo S_N1.

Consideremos la solvólisis del cloruro de alilo, por ejemplo,

$$\underset{\text{Cloruro de alilo}}{CH_2{=}CH{-}CH_2{-}Cl} \xrightarrow{C_2H_5OH} \underset{\text{Alil etil éter}}{CH_2{=}CH{-}CH_2{-}OC_2H_5}$$

o la reacción del alcohol alílico con un halogenuro de hidrógeno.

$$\underset{\text{Alcohol alílico}}{CH_2{=}CH{-}CH_2{-}OH} \xrightarrow{HBr} \underset{\text{Bromuro de alilo}}{CH_2{=}CH{-}CH_2{-}Br}$$

Como se desprende de los nombres, son *sustratos alílicos*, puesto que el grupo saliente está ligado a un carbono doble *adyacente* al carbono del doble enlace. ¿Cuál es el efecto de este doble enlace sobre la reacción de estos sustratos? ¿Se comportarán de manera diferente que sus análogos saturados cloruro de *n*-propilo y alcohol *n*-propílico, por ejemplo?

Supongamos por ahora que estas reacciones siguen el mecanismo S_N1. De acuerdo con éste, la etapa que determina la velocidad es la heterólisis para generar un carbocatión, y, como hemos visto, es la naturaleza de este carbocatión la que controla mayormente el curso

$$\underset{\text{Sustrato}}{R{-}X} \longrightarrow \underset{\text{Carbocatión}}{R^+X^-} \xrightarrow{Z} \underset{\text{Producto}}{R{-}Z} + X^-$$

de la reacción. En estos casos, como los sustratos son alílicos, el catión intermediario será el alílico. De lo que acabamos de ver acerca del catión alilo, ¿qué podemos predecir acerca de estas reacciones S_N1?

$$\underset{\text{Sustrato alílico}}{CH_2{=}CH{-}CH_2{-}X} \longrightarrow \underset{\text{Catión alilo}}{CH_2{=}CH{-}CH_2{}^{+}X^{-}} \xrightarrow{Z} \underset{\text{Producto alílico}}{CH_2{=}CH{-}CH_2{-}Z} + X^{-}$$

En S_N1, la velocidad de la formación del carbocatión es la que determina la velocidad total de la reacción. Hasta ahora, hemos establecido que la velocidad con la que se forman los carbocationes —trátese de sustitución nucleofílica, eliminación o adición— es paralela a sus estabilidades. En la sección anterior, concluimos que el catión alilo es tan estable como uno secundario. Por tanto, esperamos que *los sustratos alílicos reaccionen aproximadamente tan rápido por S_N1 como los sustratos secundarios.*

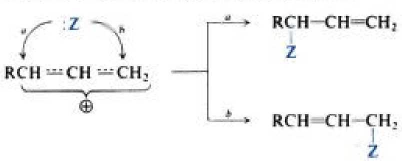
Una vez más, estamos en lo cierto. La solvólisis de sustratos alílicos (cloruro o tosilato de alilo, por ejemplo) parece seguir un mecanismo S_N1 casi a la misma velocidad que la reacción correspondiente de sustratos secundarios. (A veces, incluso, es algo más rápida.) Hemos visto que los sustratos secundarios reaccionan *mucho* más velozmente por S_N1 que los primarios [*Recuérdese*: Es muy probable que todo o casi todo lo medido para la velocidad de la solvólisis de sustratos primarios (Sec. 5.22) corresponde a una reacción por S_N2.] En consecuencia, en una sustitución nucleofílica se forma el catión alilo —como el catión secundario— quizás un millón de veces más rápido que su análogo saturado, el catión *n*-propilo. Podemos ampliar ahora muestra secuencia de la sección 5.22.

Velocidad de la formación de carbocationes

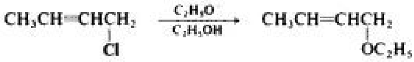
$$3° > \underset{2°}{\text{alilo}} > 1° > CH_3{}^{+}$$

La reactividad que hemos estado analizando antes corresponde a sustratos que contienen el propio grupo alilo simple, $CH_2{=}CH{-}CH_2$. La presencia de sustituyentes alquilo —*en cualquiera de los extremos* del sistema alílico— aumenta aún más la reactividad.

Hagamos una predicción más: esperamos que *las reacciones S_N1 de sustratos alílicos muestren transposiciones alílicas.* En el segundo paso del S_N1, la combinación del carbocatión con el nucleófilo debería ocurrir en cualquiera de los carbonos terminales del sistema alílico, dando así, si la estructura lo permite, dos productos diferentes.

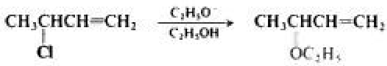


¿Cuáles son los hechos? Consideremos la conversión de los cloruros alílicos isómeros IV y V en los correspondientes etil éteres, VI y VII. En una solución concentrada de etóxido de sodio en etanol, cada cloruro reacciona con una cinética de segundo orden; IV da exclusivamente VI, y V da VII. Con una concentración elevada de un nucleófilo fuerte, la reacción



IV — 1-Cloro-2-buteno

VI — 1-Etoxi-2-buteno, *Unico producto*

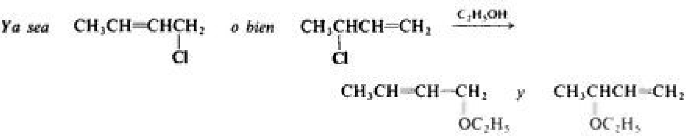


V — 3-Cloro-1-buteno

VII — 3-Etoxi-1-buteno, *Unico producto*

es directamente S_N2; el nucleófilo entrante se une al mismo átomo que está perdiendo el ion cloruro.

Si ahora se calientan los mismos cloruros en etanol sin base añadida, cambia drásticamente el curso de la reacción. Cualquiera que sea el sustrato alílico con que comencemos, se encuentran *ambos* éteres en el producto. En condiciones solvolíticas, la reacción cambia al mecanismo S_N1; tal como anticipamos, hay transposición alílica.



En el ejemplo presentado, señalamos que los cloruros isómeros dan el mismo catión alílico híbrido. Si este fuera exactamente el caso, esperaríamos obtener mezclas idénticas de productos de ambos sustratos. Esto *no es cierto* en este caso, ni tampoco en la mayoría de las transposiciones alílicas. Aun cuando ambos cloruros dan mezclas de los mismos productos isómeros, la composición exacta de la mezcla —las *proporciones* de los dos productos— difiere ligeramente y depende del cloruro del cual se obtuvo.

Si lo anterior se piensa a fondo, descubriremos algo que, al fin, no es de extrañar. Los cationes *—formados por heterólisis—* no son idénticos por dos razones. Primera, hay evidencia de que los intermediarios son pares iónicos. (En efecto, algunas de las pruebas más convincentes y clásicas para la mediación de pares iónicos en la solvólisis fueron aportadas por el estudio de tales sistemas alílicos.) Estos pares iónicos, por supuesto, no serán idénticos; la estructura exacta del par iónico —la ubicación del ion cloruro— dependerá del carbono que haya abandonado el ion cloruro: C-1 o C-3.

Segunda, es probable que los cationes alílicos se formen, como los secundarios, por ayuda nucleofílica (Sec. 6.9). Esto, también, debe depender del sustrato, y la estructura de los dos cationes nucleofílicamente solvatados será diferente. (Incluso puede ser que una fracción de la reacción ocurra mediante un mecanismo S_N2 completo.)

10.14 Estabilización de carbocationes: efecto de resonancia

En nuestra presentación de los carbocationes (Sec. 5.19), mencionamos que sus estabilidades relativas eran la propiedad más importante para la comprensión de su química. Desde entonces, hemos visto el notable paralelismo que existe entre la estabilidad de los carbocationes y la de los estados de transición que llevan a su formación; estados de transición de reacciones de muchos tipos diferentes.

La estabilización de un carbocatión (Sec. 5.21) depende de la *dispersión de la carga*, que, a su vez, proviene de la eficacia con que el carbono deficiente en electrones puede adquirir electrones de otra parte de la molécula. Una manera de que suceda esto es por el *efecto inductivo* de un sustituyente: la liberación de electrones actuando a través de la armazón molecular o del espacio, con debilitamiento gradual al aumentar la distancia entre el sustituyente y el centro de la reacción. (La atracción electrónica tiene, por supuesto, el efecto contrario: intensifica la carga y desestabiliza el carbocatión.)

Hemos encontrado una segunda manera de dispersar una carga: el **efecto de resonancia** (o *efecto conjugativo*), debido al solapamiento de ciertos orbitales. A la inversa del efecto inductivo, el de resonancia no varía gradualmente en su fuerza con la distancia. Es un efecto de todo o nada, que depende de una relación específica entre los átomos que interactúan: la relación que hemos llamado *conjugación*.

Hay dos características (Sec. 5.18) implicadas en la determinación de la estabilidad de la estructura de un carbocatión: el orbital *p*, aun cuando está formalmente vacío, y la planaridad en torno al carbono deficiente en electrones. Veremos ahora cómo resulta esto: en un carbocatión conjugado, el orbital *p* vacío está disponible para el solapamiento que proporciona electrones al carbono deficiente, y la planaridad permite que este solapamiento sea geométricamente posible.

El carbono electrónicamente deficiente puede conjugarse con átomos o grupos distintos de un simple doble enlace carbono-carbono: muy en especial con un grupo *arilo* en lo que se denominan cationes *bencílicos* (Sec. 15.17). El orbital *p* vacío puede solapar a otros que no sean π: electrones no compartidos de un átomo adecuadamente ubicado (Sec. 10.15); incluso, quizás, orbitales σ de los enlaces carbono-hidrógeno (Sec. 10.16). En todos estos casos, la deslocalización de electrones y la dispersión de carga estabilizan el carbocatión.

En algunas reacciones no es una carga positiva, sino una negativa la que se desarrolla. Encontraremos que los compuestos aniónicos formados más fácilmente, más estables y más importantes son conjugados, y deben su estabilidad, y también su importancia, a la dispersión de su carga mediante la resonancia.

La deslocalización de electrones por resonancia es uno de los factores polares más poderosos que afecta a la estabilidad de moléculas cargadas, positivas o negativas, y como tal desempeña un papel muy importante en la determinación de la orientación y la reactividad en una amplia variedad de reacciones orgánicas, e incluso en el propio curso de la reacción.

10.15 Estabilización de carbocationes: función de los pares no compartidos

Observemos un ejemplo de conjugación de un carbono deficiente en electrones con un átomo que posee pares de electrones no compartidos.

El cloroéter, cloruro de metoximetilo, sufre solvólisis (evidentemente por el mecanismo S_N1) con una rapidez superior en más de 10^4 veces la del cloruro de metilo —incluso más rápida que la de los cloruros de alquilo simples de cualquier clase—. ¿Cómo se puede justificar este aumento enorme de la velocidad causado por el grupo CH_3O—?

$$\underset{\text{Cloruro de metoximetilo}}{CH_3{-}O{-}CH_2{-}Cl} \longrightarrow CH_3{-}O{-}CH_2^{\oplus} + Cl^- \qquad CH_3{-}O{-}CH_2^{\oplus} \longrightarrow \text{productos}$$

Como siempre en las reacciones S_N1, observemos la estructura del carbocatión intermediario. El carbono deficiente en electrones tiene unido un átomo de oxígeno. El oxígeno es electronegativo y, como un halógeno, debe ejercer un efecto inductivo de atracción electrónica —un efecto que tiende a desestabilizar un carbocatión (Sec. 5.25)—. No obstante, en este caso tenemos una prueba de *estabilización* poderosa, si sigue siendo válido el paralelismo entre velocidad de formación y estabilidad.

Este paralelismo *es* válido: las mediciones demuestran que el catión metoximetilo es 76 kcal/mol más estable que el catión metilo —es más estable incluso que el *t*-butilo—. ¿Puede entonces el oxígeno liberar electrones? La respuesta es *sí, por su efecto de resonancia.*

Aunque electronegativo, el oxígeno del grupo CH_3O— es básico; tiene pares de electrones no compartidos que tiende a compartir, adquiriendo así una carga positiva. Así como el agua acepta un protón para generar un ion hidronio (oxonio),

$$H_2\ddot{O} + H^+ \longrightarrow H_3O^+$$

también los alcoholes y éteres los aceptan, como sabemos, para formar iones oxonio sustituidos.

$$R\ddot{O}H + H^+ \longrightarrow ROH_2^+ \qquad R\ddot{O}R + H^+ \longrightarrow R\overset{H}{O}R^+$$

Los efectos sobre la estabilidad de carbocationes de un oxígeno adecuadamente ubicado —en este caso, y en otros tipos de reacciones— pueden explicarse admitiendo que el oxígeno comparte más de un par de electrones con un carbono electrónicamente deficiente y puede acomodar una carga positiva. Fundamentalmente, lo que está implicado aquí es la *basicidad* del oxígeno.

Con estos antecedentes, volvamos a la estructura del catión metoximetilo. Hemos escrito que su estructura es I, pero igualmente pudimos presentarla como II. Una vez más, se



I II

Particularmente estable: cada átomo tiene un octeto

cumplen las condiciones para la resonancia: dos estructuras que sólo difieren en la disposición electrónica.

De las dos estructuras, suponemos que II es mucho más estable que I, pues *cada átomo tiene un octeto electrónico completo* (excepto el hidrógeno). Al compartir *dos* pares de electrones con el carbono —adquiriendo así una carga positiva—, el oxígeno ha proporcionado al carbono los electrones que precisaba para completar su octeto. La estructura II es mucho más estable por sí sola que I, de manera que representa con bastante exactitud la estructura del catión. Así, este catión apenas merece ser considerado como un *carbo*catión; antes bien es un *ion oxonio*. Este ion oxonio generado del cloruro de metoximetilo es enormemente más estable que el carbocatión que se formaría de un cloruro de alquilo simple, por lo que se forma con una velocidad inmensamente mayor.

(Comparemos, por ejemplo, las estructuras del H_3O^+ y el CH_3^+. No se trata de explicar aquí qué átomo, oxígeno o carbono, acomoda mejor una carga positiva; es una cuestión de octetos completos o incompletos.)

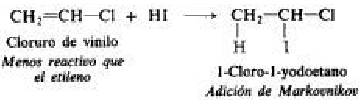
Se trata de un sistema conjugado: el doble enlace nace del solapamiento de un orbital *p* vacío de un carbono con uno *p* lleno del oxígeno. El carbono electrónicamente deficiente de un carbocatión puede conjugarse con un par no compartido de átomos distintos que el oxígeno: nitrógeno, azufre, incluso halógeno. También en estos casos la estabilización del



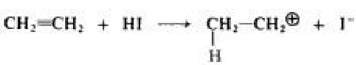
Conjugación con un par no compartido

carbocatión resultante puede tener efectos espectaculares sobre la velocidad, no sólo de la heterólisis, sino de las reacciones de muchos otros tipos.

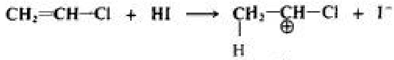
Por tanto, en el ion oxonio, la liberación de electrones por medio del efecto de resonancia es mucho más poderosa que la atracción de electrones mediante el efecto inductivo, y controla la reactividad. Veamos ahora una situación en la que los factores están más equilibrados. Volvamos a la formación de un carbocatión en una reacción de un tipo diferente, la adición electrofílica, y examinemos el efecto de un elemento distinto, el cloro. Como ejemplo, consideremos la adición de yoduro de hidrógeno al cloruro de vinilo y consideremos la reactividad y la orientación en esta reacción. Los hechos son los que siguen: la adición es más lenta que al etileno, y se obtiene 1-cloro-1-yodoetano.



Examinemos primero el aspecto de la *reactividad*. Vimos (Sec. 8.9) que la adición electrofílica es un proceso de dos pasos. El primero, lento, es la generación de un carbocatión cuya estabilidad determina la velocidad de su formación y, por tanto, la de la propia adición (Sec. 8.12). La adición al etileno da el catión etilo, III; la adición al cloruro de vinilo da el



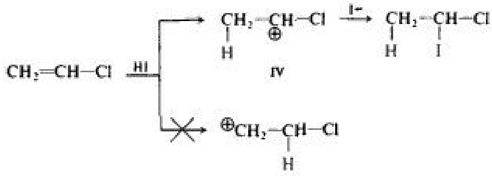
III



IV

catión 1-cloroetilo, IV. El efecto inductivo de atracción de electrones del cloro intensifica la carga positiva en IV, hace menos estable el catión y causa una reacción más lenta.

Hasta aquí todo va bien. Pero veamos la orientación de esta reacción. Sabemos (Sección 8.12) que la orientación en la adición electrofílica está determinada por cual de dos carbocationes posibles se forma en el primer paso; de nuevo, se genera más velozmente el carbocatión más estable. La adición al cloruro de vinilo podría implicar el catión IV o el V. El producto que se obtiene realmente, 1-cloro-1-yodoetano, demuestra que se forma



preferentemente IV, por lo que quizá sea el más estable. No obstante, en IV la carga positiva está ubicada sobre C-1, la posición más cercana al cloro, donde suponemos que el efecto inductivo será máximo y más desestabilizante. ¿Cómo justificar esta orientación desordenada?

La respuesta se encuentra en la conjugación: conjugación entre el carbono electrónicamente deficiente y un par de electrones no compartido del cloro. El catión que realmente se forma no está representado de forma adecuada por la estructura IV; es un híbrido de IV con la estructura VI, donde el carbono y el cloro están unidos por un doble enlace, y el cloro



IV VI

Relativamente estable: cada átomo tiene un octeto

lleva la carga positiva. Al igual que el ion oxonio ya mencionado, la estructura VI es relativamente estable, porque en ella cada átomo (excepto hidrógeno) tiene un *octeto completo*. En el catión V alternativo, que tiene carga positiva sobre C-2, no hay conjugación comparable, ni ninguna contribución de una estructura como la VI. En consecuencia, en la medida que la estructura VI contribuye al híbrido, hace que el catión que tiene la carga sobre C-1 sea el más estable.

Mediante su efecto inductivo, el cloro tiende a atraer electrones, desestabilizando así al carbocatión intermediario. Este efecto se percibe en los dos carbonos, pero más intensamente en C-1. Por medio del efecto de resonancia, el cloro tiende a liberar electrones, estabilizando así el carbocatión intermediario. Esta liberación electrónica *sólo* es efectiva en C-1.

El efecto inductivo es más fuerte que el de resonancia y ocasiona una atracción electrónica neta, con la consiguiente desactivación de la molécula en relación con el etileno no sustituido. El efecto de resonancia tiende a oponerse al inductivo para la generación del

catión con carga en C-1, por lo que éste queda menos desestabilizado que el catión alternativo.

La reactividad queda así controlada por el efecto inductivo más fuerte, y la orientación, por el de resonancia que, aunque más débil, es más selectivo.

(En Sec. 14.19 encontraremos la misma acción recíproca de los efectos inductivo y de resonancia en la determinación de la orientación y reactividad en una reacción —la sustitución aromática electrofílica—, que superficialmente parece ser bien distinta de ésta, pero que es básicamente muy similar.)

Para justificar la estereoquímica de la adición de los halógenos a alquenos se ha propuesto un ion halogenonio intermediario (Secs. 8.14 y 9.6): se considera que el halógeno comparte dos pares de electrones y adquiere una carga positiva. A pesar de la elevada electronegatividad del halógeno, tal intermediario es más estable que un catión abierto, de acuerdo con la evidencia estereoquímica. En el efecto de resonancia descrito, la estabilidad relativa, igual que en la formación de los iones halogenonio cíclicos, es una cuestión de octetos completos o incompletos, y no de la electronegatividad del átomo portador de la carga positiva.

10.16 Estabilización por resonancia de cationes alquilo: hiperconjugación

Observemos otro lugar donde un carbono electrónicamente deficiente de un carbocatión puede obtener electrones: los enlaces carbono-hidrógeno. Se ha propuesto que el orbital p vacío de un carbocatión, como el de un radical libre, puede solapar orbitales σ de los grupos alquilo a los que se encuentra unido (Fig. 10.4).

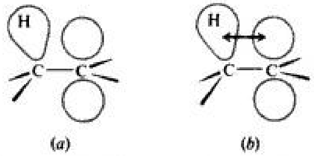
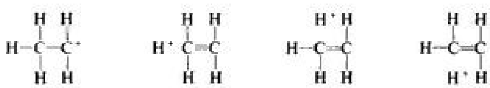


Fig. 10.4 Hiperconjugación en un carbocatión. (*a*) Orbitales σ y p separados. (*b*) Orbitales solapados.

Como se ha visto al tratar los radicales libres, este tipo de solapamiento permite que electrones individuales contribuyan a enlazar entre sí tres núcleos: dos carbonos y un hidrógeno. Conocemos como hiperconjugación esta clase de deslocalización.

Desde el punto de vista de la resonancia, se describiría el catión etilo, por ejemplo, como un híbrido no sólo de la estructura I, sino de las tres estructuras II, III y IV, en las cuales ambos carbonos están unidos mediante un doble enlace, y la carga positiva es transportada



I II III IV

por un hidrógeno. Según el grado en que el enlace carbono-carbono haya adquirido carácter de doble enlace, el carbono electrónicamente deficiente adquiere electrones, dispersándose la carga positiva entre los tres hidrógenos.

Con el aumento de la ramificación del carbocatión, se incrementa la dispersión de carga y la estabilización: la dispersión en el catión isopropilo es sobre seis hidrógenos, y en el *t*-butilo, sobre nueve.

Anteriormente (Sec. 5.21) describimos la liberación de electrones por grupos alquilo como un efecto inductivo; aquí estamos viendo que es un efecto de resonancia. A pesar del enorme trabajo llevado a cabo en relación con este problema, no se ha aclarado la importancia relativa de estos dos factores. Frecuentemente, se encuentran reunidos como el efecto «inductivo-hiperconjugativo» de los grupos alquilo. En esta obra nos referiremos a menudo al efecto inductivo de los grupos alquilo, pero debe entenderse que puede incluir una contribución de la hiperconjugación.

10.17 Sustitución nucleofílica en sustratos alílicos: S_N2

Volvamos al comportamiento de los sustratos alílicos en la sustitución nucleofílica. Vimos que son casi tan reactivos en reacciones S_N1 como los sustratos secundarios saturados. Esto se atribuyó a la dispersión, por medio de la resonancia, de la carga positiva en desarrollo en el estado de transición del paso determinante de la velocidad.

Ahora bien, en la sustitución nucleofílica por S_N2, se establece que los sustratos alílicos son casi tan reactivos como los sustratos primarios saturados. (A menudo, los sustratos alílicos son algo más reactivos —hasta unas 40 veces—.) Lo anterior es comprensible: el factor principal que gobierna la reactividad S_N2 es el impedimento estérico, y el grupo alilo es casi tan voluminoso como uno primario no ramificado.

En cierto sentido, el grupo alilo tiene lo mejor de dos mundos: una capacidad para la dispersión de carga comparable a la de un grupo secundario, pero sin la voluminosidad, que le impediría el ataque nucleofílico directo.

10.18 Sustitución nucleofílica en sustratos vinílicos

Continuemos con el examen del efecto del doble enlace sobre la sustitución nucleofílica, y observemos sustratos en los que el grupo saliente está ligado a uno de los carbonos del doble enlace; esto es, *sustratos vinílicos*.

$$-\overset{|}{C}=\overset{|}{C}-W \;+\; :Z \;\longrightarrow\; -\overset{|}{C}=\overset{|}{C}-Z \;+\; :W$$

Un sustrato vinílico

Hemos visto (Sec. 5.26) que un halogenuro de alquilo se detecta apropiadamente por la precipitación de halogenuro de plata insoluble al calentarlo con nitrato de plata alcohólico.

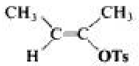
Esta reacción es un ejemplo de sustitución nucleofílica —una solvólisis—, donde el ion plata presta ayuda, extrayendo un ion halogenuro. Esta reacción es instantánea con bromuros terciarios, alílicos y bencílicos (Sec. 15.18), y tarda unos cinco minutos con bromuros primarios y secundarios.

Los halogenuros vinílicos (o de arilo, Sec. 29.5), sin embargo, *no* dan halogenuro de plata en estas condiciones. Puede calentarse bromuro de vinilo con $AgNO_3$ alcohólico durante días, sin que se detecte AgBr. Frente a la sustitución nucleofílica en general, los halogenuros vinílicos son *muchísimo menos reactivos* que sus análogos saturados. Normalmente no se les utiliza en el conjunto de síntesis (Sec. 5.8) basadas en reacciones de sustitución nucleofílica de halogenuros de alquilo.

¿Cómo podemos explicar esta baja reactividad de los halogenuros vinílicos? Fundamental para la comprensión de estos compuestos es que poseen *un enlace carbono-halógeno inusualmente fuerte*. La tabla 1.3 (Sec. 1.14) muestra que la energía de disociación heterolítica para el cloruro de vinilo es de 207 kcal, en comparación con las 191 kcal para el cloruro de etilo, y 227 kcal, para el cloruro de metilo. Los valores para fluoruros, bromuros y yoduros presentan diferencias similares. Para romper el enlace carbono-halógeno en un halogenuro de vinilo, se necesitan entre 16 y 18 kcal más de energía que en el halogenuro de etilo correspondiente. A excepción del enlace en los halogenuros de metilo, el enlace carbono-halógeno es el más fuerte que hemos encontrado hasta ahora.

Dos son los factores propuestos que intervienen en la fuerza inusual del enlace vinilo-halógeno: (a) resulta del solapamiento con un orbital sp^2 del carbono, en lugar del sp^3 de un carbono saturado (Secs. 7.4 y 10.3); (b) tiene algún carácter de doble enlace, debido a la resonancia. Posteriormente, trataremos este asunto con más detalle (Sec. 29.6), por ahora sólo diremos que es probable que operen los dos factores.

También es probable que estos dos mismos factores refuercen la unión entre un carbono doblemente enlazado y el oxígeno de grupos salientes como los tosilatos. En cualquier caso, los sustratos vinílicos que contienen otros grupos salientes de uso común comparten esta baja reactividad de los halogenuros vinílicos. Así, el tosilato de (*E*)-2-buten-2-ilo reacciona con metanol acuoso sólo a *una millonésima de la velocidad* del tosilato de *sec*-butilo.



Tosilato de (*E*)-2-buten-2-ilo

En consecuencia, la unión vinilo-halógeno es muy fuerte. Ahora bien, si la sustitución nucleofílica ocurre por S_N2 S_N1, el paso determinante de la velocidad implica la ruptura del enlace carbono-halógeno. El enlace más fuerte en los halogenuros de vinilo es más difícil de romper, de manera que la reacción es más lenta. Teniendo presente lo anterior, examinemos estas reacciones más a fondo.

10.19 Sustitución nucleofílica en sustratos vinílicos: cationes vinílicos

Como veremos pronto, ciertos sustratos vinílicos especiales sufren sustitución nucleofílica por S_N1, aunque, evidentemente, no por S_N2. Por tanto, consideremos primero la sustitución del tipo S_N1. Tales reacciones de sustratos vinílicos implicarían, claro está, *cationes vinílicos*.



Un sustrato vinílico Un catión vinílico

La reactividad extremadamente reducida de los halogenuros vinílicos por S_N1 indica que los cationes vinílicos se forman con mucha lentitud a partir de estos sustratos. En consideración al paralelismo observado entre la estabilidad carbocatiónica y la velocidad de su generación, nos preguntamos: ¿son relativamente inestables los cationes vinílicos?

Acabamos de ver la prueba de que es así. Si se necesitan 16-18 kcal más de energía para formar cationes vinílicos a partir de halogenuros vinílicos que para formar cationes etílicos a partir de halogenuros de etilo, entonces los cationes vinílicos son, por definición, menos estables que los cationes de etilo —*en relación con el halogenuro del cual se genera cada uno*—. De la misma manera, los cationes vinílicos son más estables que los metílicos en 16 a 20 kcal. Así pues, podemos ampliar nuestra secuencia de la sección 10.12.

Estabilidad de carbocationes $3° > \substack{\text{alilo} \\ 2°} > 1° > \text{vinilo} > CH_3^+$

(Mientras no descubramos lo contrario, ha de resaltarse que la posición del catión vinilo en esta secuencia sólo es apropiada para su estabilidad *en relación con sustratos para heterólisis*. La importancia de esta limitación se tratará en la Sec. 11.9.)

¿Cómo justificamos esta baja estabilidad del catión vinilo? Recordemos la forma en que planteamos este tipo de problema: la medida de la estabilidad de un carbocatión es, sencillamente, la cantidad de energía necesaria para generarlo del sustrato elegido. Esta cantidad de energía varía de catión en catión. Hasta aquí, es un hecho.

Ahora comienza el proceso teórico. Tratamos de explicar estas variaciones —para hallar el esquema más amplio al cual se ajustan—. Buscamos factores que justifiquen estas variaciones y que, al mismo tiempo, sean congruentes con el resto de la teoría estructural. En nuestro análisis de la estabilidad carbocatiónica hemos centrado nuestra atención en las diferencias entre los propios cationes. Por ejemplo, la subida energética del cloruro de *t*-butilo al catión *t*-butilo es menor que la del cloruro de isopropilo al catión correspondiente, porque decimos que el nivel de energía del catión *t*-butilo es *rebajado* por dispersión de carga. No hay ningún factor particular que haga muy diferentes al cloruro de *t*-butilo y al de isopropilo; en cambio, sí hay uno que distingue a los cationes entre sí: la dispersión de carga. Pues bien, este análisis ha dado buen resultado hasta ahora.

Sin embargo, en la generacion de cationes vinílicos la situación es diferente. Primero, como veremos en la sección 11.9, *es posible* generar cationes vinilo sin mayores dificultades, por una reacción distinta de la heterólisis. Segundo, es claro que los halogenuros de vinilo difieren considerablemente de los halogenuros de alquilo saturados de cualquier clase. A pesar de las diferencias en estabilidad entre cationes 1°, 2° y 3°, los enlaces carbono-halógeno en los halogenuros de origen son de longitud casi idéntica. Por el contrario, los enlaces carbono-halógeno de los halogenuros de vinilo son significativamente más cortos: esto concuerda con la imagen de una unión más compacta y fuerte, debida al solapamiento de un orbital sp^2 de un carbono y al carácter de doble enlace parcial (Sec. 29.6).

Por consiguiente, nuestra interpretación es como sigue: al partir de halogenuros orgánicos, la subida energética al catión vinilo es superior que a la del catión etilo, no porque están operando factores que elevan el nivel energético del catión vinilo, sino porque algunos *rebajan* el nivel energético del halogenuro de vinilo.

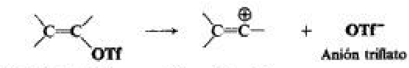
Esto es un ejemplo de un principio químico fundamental. Al interpretar diferencias en

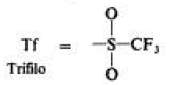
reactividades, tendemos a buscar factores que estabilizan más un estado de transición que otro —que refleja generalmente el carácter de producto que posee—, rebajando así la E_{act}; este enfoque opera bien la mayoría de las veces. Sin embargo, debemos estar siempre alerta frente a factores que pudieran estabilizar más un reactivo que otro, con lo que E_{act} se incrementa.

Lo dicho hasta ahora está relacionado con la dificultad para generar cationes vinílicos por heterólisis. No debe llamarnos la atención que esta dificultad sea un desafío para el químico orgánico y hayan surgido cationes vinílicos como intermediarios accesibles, con propiedades extraordinarias, en trabajos realizados principalmente alrededor de 1970. Han estado involucrados en estas investigaciones muchas personas de numerosos países, entre ellas Michael Hanack (Universidad de Tubinga), Zvi Rappaport (Universidad Hebrea de Jerusalén), Giorgio Modena (Universidad de Padua) y Peter Stang (Universidad de Utah).

Es fácil generar cationes vinílicos por solvólisis del tipo S_N1, si se cumplen dos condiciones: (a) el grupo saliente tiene que ser *extremadamente* bueno, y (b) el grupo vinílico debe tener sustituyentes que liberen electrones.

Para este propósito, se suele utilizar el «super» grupo saliente trifluorometanosulfonato, $—OSO_2CF_3$, conocido como *triflato*.





Los átomos de flúor, poderosos extractores de electrones (por dispersión de la carga *negativa*), contribuyen a estabilizar el anión triflato, $CF_3SO_2O^-$, y convierten al ácido correspondiente, CF_3SO_2OH, en uno de los ácidos de Lowry-Brønsted más fuertes que se conocen —mucho más fuerte que los ácidos comunes H_2SO_4 y $HClO_4$—. Correspondientemente, el anión triflato es una base muy débil, y uno de los mejores grupos salientes de la química orgánica. En relación con la solvólisis, se ha detectado que los triflatos de alquilo saturados son de 10 000 a 100 000 veces más reactivos que los tosilatos correspondientes, y hasta *mil millones de veces más reactivos* que los cloruros o bromuros.

Los sustituyentes liberadores de electrones en la parte vinílica son muy a menudo grupos arilo (Sec. 15.18), pero bastan grupos alquilo para permitir la reacción por S_N1. Por ejemplo:



Triflato de 3-metil-2-buten-2-ilo — 3-Metil-2-buten-2-ilo trifluoroetil éter

No podemos dedicar más tiempo a tratar las propiedades de los cationes vinílicos; sin embargo, vale la pena mencionar que, al igual que los cationes alquilo saturados, tienen una química rica y variada: pueden generarse de diversos tipos de sustratos en distintos tipos de

reacciones; conducir tanto a la eliminación como a la sustitución, y pueden transponerse. Volveremos a encontrarlos en la sección 11.9.

Quizá la lección más conveniente que podemos aprender de lo anterior no sea la química de los cationes vinílicos —por importante que parezca—. Lo interesante aquí es que vemos resuelto un problema de modo lógico reconociendo los fundamentos estudiados: el valor que para un proceso heterolítico tiene (a) un grupo saliente bueno —débilmente básico— y (b) la liberación de electrones en el catión que se está generando.

Lo que acabamos de analizar es la sustitución nucleofílica unimolecular S_N1. Habíamos dicho antes que la reacción por S_N2 no parece ocurrir con sustratos vinílicos. Esta reactividad más baja ha sido atribuida al impedimento estérico para el ataque por atrás del nucleófilo: un impedimento debido a la nube π.

Si se utilizan nucleófilos fuertes y si el sustrato vinílico contiene grupos que atraen electrones, puede ocurrir una sustitución bimolecular, que, sin embargo, no es S_N2. Por ser difícil la reacción por la vía S_N2, sigue un curso más aliviado: un mecanismo de un tipo diferente, que *no* implica, significativamente, la ruptura del enlace al grupo saliente en el paso determinante de la velocidad. También es significativo el hecho de que este mecanismo se parezca mucho al tipo de sustitución nucleofílica característico de los halogenuros de arilo (Cap. 29), otra clase de sustratos con enlaces carbono-halógeno inusualmente fuertes. (Véase Problema 15, Cap. 10.)

10.20 Dienos: estructura y propiedades

En este capítulo se ha mencionado el efecto del doble enlace, actuando como sustituyente, sobre ciertas reacciones que ocurren en otra parte de la molécula: sustitución por radicales libres y nucleofílica. Veamos ahora su efecto sobre la química de alquenos; esto es, el efecto de un doble enlace en la química de *otro* enlace doble en la misma molécula: en su formación y en las reacciones que sufre.

Haremos esto principalmente mediante el estudio de **dienos**, que son alquenos con dos dobles enlaces. Lo que expondremos es igualmente aplicable a compuestos con más de dos do-

bles enlaces. El enlace doble de un dieno tiene las mismas propiedades que el de los alquenos ya estudiados. Sin embargo, en ciertos dienos, estas propiedades son *modificadas* por la presencia de un segundo doble enlace. Fijaremos nuestra atención en estas modificaciones.

Los dienos se dividen en tres clases, según la disposición de sus dobles enlaces. Cuando estos enlaces dobles alternan con enlaces simples son **conjugados**. Los dobles enlaces



Dobles enlaces conjugados — Dobles enlaces aislados — Dobles enlaces acumulados

separados por más de uno simple se llaman **aislados**. Aquellos dobles enlaces que comparten un carbono son *acumulados*, y los compuestos se denominan **alenos**. Ejemplos:

$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$	$CH_2{=}CH{-}CH_2{-}CH{=}CH_2$	$CH_3CH{=}C{=}CH_2$
1,3-Butadieno *Un dieno conjugado*	1,4-Pentadieno	1,2-Butadieno *Un aleno*

Las propiedades químicas de un dieno dependen de esta disposición de sus dobles enlaces. Los dobles enlaces aislados ejercen escasa influencia recíproca, por lo que cada uno de ellos reacciona como si fuera el único doble enlace de la molécula. Salvo por el mayor consumo de reactivos, las propiedades químicas de los dienos no conjugados son idénticas a las de los alquenos simples. Los alenos tienen cada vez mayor interés para los químicos orgánicos, aunque apenas tendremos tiempo para dedicarnos a ellos.

Concentraremos nuestra atención en los dienos conjugados, que difieren de los alquenos simples en cuatro aspectos: (a) son *más estables*; (b) son los *productos preferidos en las eliminaciones*; (c) sufren *adición 1,4*, tanto electrofílica como por radicales libres, y (d) son *más reactivos* en la adición de radicales libres.

10.21 Estabilidad de dienos conjugados

Si prestamos atención a la tabla 8.1 (Sec. 8.3), observaremos que los calores de hidrogenación de los alquenos con estructuras similares son notablemente constantes. Para los alquenos monosustituidos ($RCH{=}CH_2$), los valores son muy cercanos a 30 kcal/mol; para los disustituidos ($R_2C{=}CH_2$ o $RCH{=}CHR$), 28 kcal/mol, y para los trisustituidos ($R_2C{=}CHR$), 27 kcal/mol. Para un compuesto con más de un doble enlace, esperaríamos un calor de hidrogenación igual a la suma de los calores de hidrogenación de los dobles enlaces individuales.

Para los dienos no conjugados, esta propiedad es aditiva, como puede apreciarse en la tabla 10.1 para el 1,4-pentadieno y el 1,5-hexadieno, por ejemplo, cuyos valores son cercanos a 2×30 kcal, o 60 kcal/mol.

Sin embargo, para los dienos conjugados, los valores medidos son ligeramente más bajos de lo esperado. Para el 1,3-butadieno debería ser 2×30, o 60 kcal/mol: el valor real, 57 kcal, es 3 kcal menor. Del mismo modo, los valores para el 1,3-pentadieno y el 2,3-dimetil-1,3-butadieno también son inferiores a lo esperado en 2 a 4 kcal.

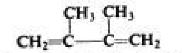
Tabla 10.1 CALORES DE HIDROGENACIÓN DE DIENOS

Dieno	ΔH de hidrogenación kcal/mol
1,4-Pentadieno	60.8
1,5-Hexadieno	60.5
1,3-Butadieno	57.1
1,3-Pentadieno	54.1
2-Metil-1,3-butadieno (Isipreno)	53.4
2,3-Dimetil-1,3-butadieno	53.9
1,2-Propadieno (Aleno)	71.3

Calores de hidrogenación

$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$
Esperado: 30 + 30 = 60 kcal
Observado: 57

$CH_3{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH_2$
Esperado: 28 + 30 = 58 kcal
Observado: 54



Esperado: 28 + 28 = 56 kcal
Observado: 54

¿Qué nos revelan estos calores de hidrogenación acerca de los dienos conjugados? Empleando los argumentos de la sección 8.4, comparemos, por ejemplo, el 1,3-pentadieno (calor de hidrogenación, 54 kcal) y el 1,4-pentadieno (calor de hidrogenación, 61 kcal). Ambos consumen dos moles de hidrógeno y dan el mismo producto, el *n*-pentano. Si el 1,3-pentadieno *libera* menor energía que el 1,4-pentadieno, sólo puede significar que *contiene* menos energía; es decir, el 1,3-pentadieno conjugado es más estable que el 1,4-pentadieno no conjugado.

En las tres secciones siguientes veremos cómo se recurre a dos factores distintos para explicar las estabilidades relativas de los dienos conjugados y de los alquenos simples: (a) deslocalización de electrones π, y (b) fortalecimiento de enlaces σ por el cambio de hibridación del carbono.

10.22 Resonancia en dienos conjugados

Estudiemos ahora los cuatro átomos principales de carbono de cualquier sistema diénico conjugado. De ordinario, escribimos los enlaces C(1)—C(2) y C(3)—C(4) como dobles, y el C(2)—C(3), como simple.



Esto correspondería a una representación orbital de la molécula (véase Fig. 10.5*a*), donde se forman enlaces π por solapamiento de los orbitales *p* de C—1 y C—2, y C—3 y C—4.

En el radical alilo pudimos apreciar que la resonancia era el resultado del solapamiento del orbital *p* de un átomo de carbono con orbitales *p* a *ambos* lados. De igual forma, podemos suponer que podría haber cierto solapamiento entre los orbitales *p* de C—2 y C—3, como se indica en la figura 10.5*b*. La deslocalización resultante de los electrones π estabiliza la molécula: cada par de electrones atrae —y es atraído por— no sólo dos núcleos de carbono, sino *cuatro*.

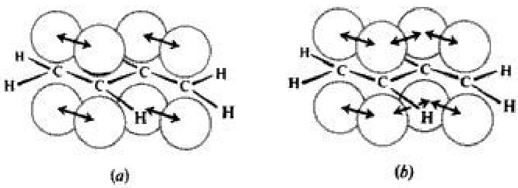


Fig. 10.5 Dieno conjugado. (*a*) Solapamiento de orbitales *p* para formar dos dobles enlaces. (*b*) Solapamiento de orbitales *p* para formar un sistema conjugado: deslocalización de electrones π.

Empleando el lenguaje de las estructuras convencionales de los enlaces de valencia, describimos un dieno conjugado como híbrido de resonancia de I y II. La línea de puntos en II representa un *enlace formal* y significa simplemente que un electrón del C—1 y otro del C—4 tienen espines opuestos, ó que están *apareados*.



De acuerdo con el grado de contribución de II a la estructura híbrida, da cierto carácter de doble enlace al C(2)—C(3) y cierto carácter de enlace sencillo al C(1)—C(2) y al C(3)—C(4); es más, hace más estable la molécula de lo que permite suponer I (la estructura contribuyente más estable).

La formación de un enlace libera energía y estabiliza un sistema; a igualdad de los demás factores, cuanto mayor es el número de enlaces, mayor es la estabilidad de la estructura. La consideración del *número de enlaces* es uno de los criterios (Sec. 10.10) que puede usarse para calcular la estabilidad relativa y, por consiguiente, la importancia relativa de una estructura contribuyente. Basados en esto, se supone que II con 10 enlaces (no cuenta el enlace formal) es menos estable que I con 11 enlaces. La energía de resonancia para tal híbrido de estructuras no equivalentes debe ser menor que la de uno constituido por estructuras equivalentes. La estructura de un dieno conjugado debe parecerse más a I que a II, puesto que I, más estable, contribuye más al híbrido.

De acuerdo con el carácter de doble enlace parcial, el enlace C(2)—C(3) del 1,3-butadieno tiene una longitud de 1.48 Å, en compración con 1.53 Å de un enlace simple puro. La energía de resonancia de un dieno conjugado es sólo de 2 a 4 kcal/mol, en comparación con 10 kcal/mol del radical alilo. (Sin embargo, para una interpretación alternativa, véase Sec. 10.24.)

10.23 Resonancia en alquenos. Hiperconjugación

Los calores de hidrogenación mostraban (Sec. 8.4) que los alquenos no sólo se estabilizan por conjugación, sino también por la presencia de grupos alquilo: *cuanto mayor es el número de los que están unidos a los carbonos del doble enlace, más estable es el alqueno.* Para tomar el ejemplo más sencillo, el calor de hidrogenación del propileno es 2.7 kcal menor que el del etileno, lo que significa (en relación con el alcano correspondiente) que el primero es más estable en 2.7 kcal que el etileno.

La estabilización por grupos alquilo se ha atribuido al mismo factor fundamental que la estabilización por un segundo doble enlace: la *deslocalización de electrones*, esta vez por solapamiento entre un orbital π y uno σ del grupo alquilo (Fig. 10.6). Por medio de este solapamiento, los electrones individuales pueden contribuir, hasta cierto grado, a la unión de cuatro núcleos. Se denomina *hiperconjugación* a la deslocalización de este tipo que implica enlaces σ (Sec. 10.11).

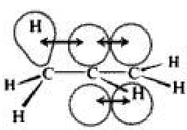
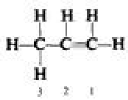


Fig. 10.6 Hiperconjugación en un alqueno: solapamiento de orbitales σ y π.

Utilizando la terminología de la resonancia, dicha hiperconjugación se representa por la contribución de estructuras como II. (La línea de puntos de II representa un enlace formal, para indicar que los electrones de ambos átomos están apareados.) Individualmente, una estructura como la II es realmente extraña, al no existir un enlace real entre hidrógeno y carbono. Sin embargo, es una forma aproximada de indicar que el enlace carbono-hidrógeno es algo *menos* que un enlace simple; que el enlace C(2)—C(3) tiene algún carácter de doble enlace, y que el C(1)—C(2) tiene algo de enlace simple.



I



II

y dos estructuras equivalentes más

En relación con el carácter de doble enlace parcial, el enlace «simple» carbono-carbono del propileno tiene una longitud de 1.50 Å, en comparación con 1.53 Å de un enlace simple puro.

Cuanto mayor es el número de grupos alquilo unidos a los carbonos del doble enlace, mayor es el número de estructuras contribuyentes como la II, mayor es la deslocalización electrónica y más estable es el alqueno.

La hiperconjugación del tipo que acabamos de describir se llama *hiperconjugación de sacrificio*, pues en las estructuras como II hay un enlace verdadero menos que en I. Por el contrario, el tipo de hiperconjugación que vimos para los radicales libres y los iones carbonio no implica ningún «sacrificio» de enlace y se llama *hiperconjugación isovalente*.

10.24 Estabilidad de dienos y alquenos: una interpretación alternativa

Hemos visto que la longitud del enlace carbono-hidrógeno decrece a medida que avanzamos en la serie etano, etileno, acetileno, lo que se atribuyó a cambios en la hibridación del carbono. (Tabla 10.2.) A medida que disminuye el carácter *p* del orbital enlazante, decrece el tamaño del orbital, por lo que el enlace se acorta (Sec. 7.4).

Tabla 10.2 LONGITUDES DE ENLACES SIMPLES CARBONO-HIDRÓGENO E HIBRIDACIÓN

Compuesto	Longitud Å	Hibridación
$CH_3—CH_3$	1.112	sp^3-s
$CH_2═CH_2$	1.103	sp^2-s
$HC≡CH$	1.079	sp-s

La longitud del enlace simple carbono-carbono también disminuye en la serie análoga etano, propileno, propino (Tabla 10.3); podemos observar que estas diferencias son mayores

Tabla 10.3 LONGITUDES DE ENLACES SIMPLES CARBONO-CARBONO E HIBRIDACIÓN

Compuesto	Longitud Å	Hibridación
$CH_3—CH_3$	1.53	sp^3-sp^3
$CH_2═CH—CH_3$	1.50	sp^2-sp^3
$HC≡C—CH_3$	1.46	sp-sp^3

para los enlaces carbono-hidrógeno. En este caso, el acortamiento de las uniones se atribuye a la hiperconjugación estudiada en la sección 10.23.

Algunos químicos, especialmente M. J. S. Dewar (Universidad de Texas), han dicho que no es necesario recurrir a la hiperconjugación en moléculas como éstas, y que los cambios en la longitud del enlace C—C, al igual que en el C—H, se deben principalmente a cambios en la hibridación del carbono.

Dewar señaló también que tal acortamiento de enlaces va acompañado de un aumento proporcional de las energías de enlaces (*E*); es decir, que un acortamiento de un enlace estabiliza la molécula. El cambio de hibridación afecta más a las longitudes de enlace —y, por tanto, a la estabilidad molecular— cuando se ven implicados enlaces carbono-carbono que cuando involucra enlaces carbono-hidrógeno. Un sustituyente alquílico estabiliza un alqueno, en relación con el alcano correspondiente, porque la hibridación sp^2 fortalece más un enlace carbono-carbono que uno carbono-hidrógeno.

De forma análoga, la estabilidad especial de los dienos conjugados se atribuye a que la hibridación sp^2-sp^2 acorta el enlace C(2)—C(3) (1.48 Å), fortaleciéndolo, y no a la deslocalización de electrones.

No cabe duda que operan ambos factores: la deslocalización de electrones π y el cambio en los enlaces σ. ¿Cuál es la importancia relativa de cada uno? Bien puede suceder que la respuesta sea que *ambos* son importantes.

Dewar no ha dudado de la importancia de la deslocalización de electrones π en moléculas como el radical alilo, para el cual, evidentemente, no es aceptable ninguna estructura única. Considera, sin

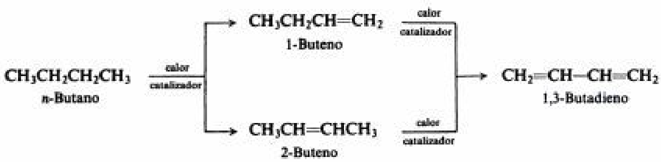
embargo, que la estabilidad del enlace σ es más importante de lo que se suele reconocer. También, acepta que tiene un papel más importante la hiperconjugación isovalente —en radicales libres y carbocationes— que la hiperconjugación de sacrificio que acabamos de estudiar.

10.25 Facilidad de formación de dienos conjugados: orientación de la eliminación

La mayor estabilidad de los dienos conjugados se refleja en su mayor facilidad de formación. Son, cuando es posible, los productos preferidos en las reacciones de eliminación. Ejemplo:

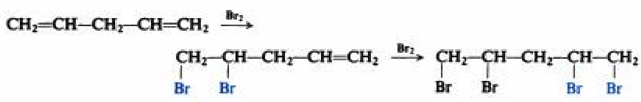


El dieno más importante, **1,3-butadieno** (utilizado para la obtención de sustitutos de la goma, Sec. 10.30), se sintetiza industrialmente en cantidades considerables mediante el *cracking* de hidrocarburos:



10.26 Adición electrofílica a dienos conjugados. Adición 1,4

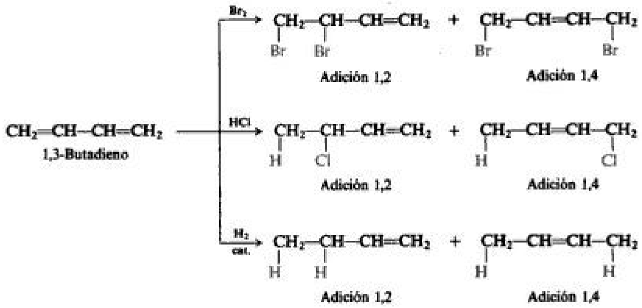
Cuando el 1,4-pentadieno se trata con bromo en condiciones que favorecen la formación del *dihalogenuro* (¿cuáles son?), se obtiene 4,5-dibromo-1-penteno, el producto esperado. La adición de más bromo produce el 1,2,4,5-tetrabromopentano. Este es el comportamiento



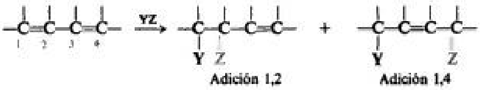
típico de los dienos con dobles enlaces aislados: los dobles enlaces reaccionan independientemente, como si estuvieran en moléculas diferentes.

Cuando se trata el 1,3-butadieno con bromo en condiciones similares, no sólo se obtiene el 3,4-dibromo-1-buteno esperado, sino también el 1,4-dibromo-2-buteno. El tratamiento con

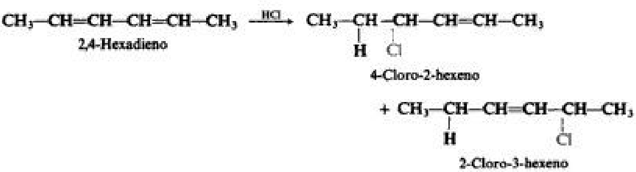
HCl da 3-cloro-1-buteno y también 1-cloro-2-buteno. La hidrogenación genera 1-buteno y 2-buteno.



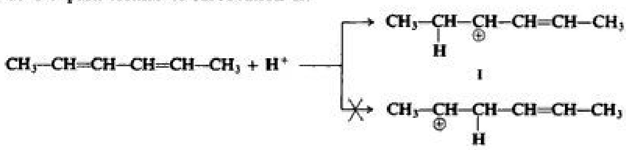
El estudio de muchos dienos conjugados y de muchos reactivos demuestra que tal comportamiento es típico: *en las* **adiciones a dienos conjugados**, *un reactivo puede unirse no sólo a un par de carbonos adyacentes* (**adición 1,2**), *sino también a los carbonos de los dos extremos del sistema conjugado* (**adición 1,4**). Con frecuencia, el producto de la adición 1,4 es el principal.



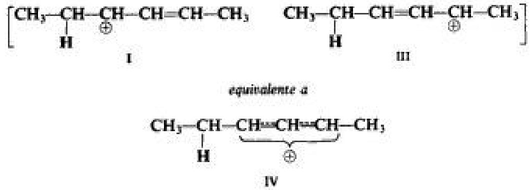
¿Cómo podemos explicar la obtención de estos productos y, en particular, la ocurrencia de la adición 1,4? Hemos visto que la adición electrofílica es un proceso de dos etapas (Secs. 8.9 y 8.12), y que la primera de ellas genera el carbocatión más estable. Apliquemos este principio a la adición del HCl al 2,4-hexadieno, por ejemplo, que da 4-cloro-2-hexeno y 2-cloro-3-hexeno:



Estos productos revelan que el hidrógeno se agrega al C-2 para dar el carbocatión I, en vez de al C-3 para formar el carbocatión II:

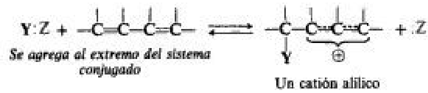


Puesto que I y II son cationes secundarios, ¿cómo podemos explicar esta preferencia? La respuesta, por supuesto, se encuentra en la estructura de I: no es simplemente un catión secundario, sino también un catión alílico, debido a que el carbono portador de la carga positiva está unido a un carbono con doble enlace. Por tanto, es un híbrido de resonancia:

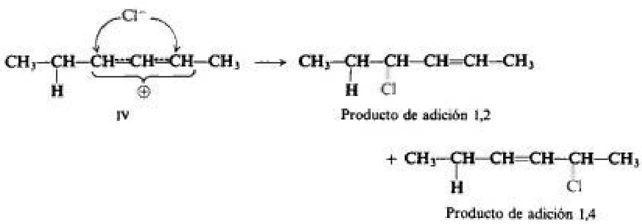


Como catión secundario y alílico, I es más estable que II, y es el intermediario catiónico preferido.

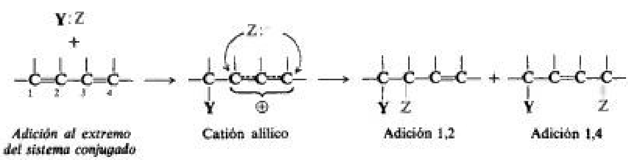
Los productos obtenidos de la adición a dienos conjugados siempre concuerdan con la formación del carbocatión intermediario más estable: un catión alílico. Esto requiere que el primer paso sea *la adición a uno de los extremos* del sistema conjugado. Ahora, en el segundo



paso, el catión IV se combina con el ion cloruro para dar el producto. El ion cloruro puede unirse a cualquiera de los extremos del sistema alílico, dando así el producto 1,2 ó 1,4.



Al igual que en la transposición alílica (Sec. 10.13), vemos que la adición 1,4 es una consecuencia natural de la naturaleza híbrida del catión alílico intermdiario.

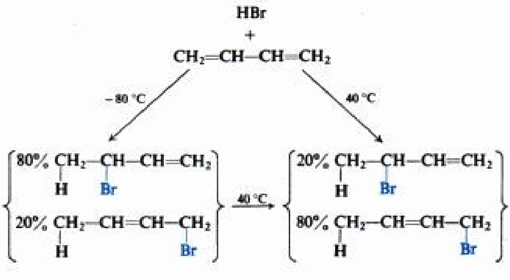


La naturaleza híbrida del catión alílico gobierna así ambas etapas de la adición electrofílica a dienos conjugados: la primera, por la estabilización del catión; la segunda, permitiendo la unión a cualquiera de dos átomos de carbono.

10.27 Adición 1,2 *contra* 1,4. Velocidad *contra* equilibrio

Al observar las cantidades relativas que se obtienen de los productos de adición 1,2 y 1,4, surge un principio muy importante.

La adición de HBr al 1,3-butadieno da los productos 1,2 y 1,4; las *proporciones* en que se obtienen se ven marcadamente afectadas por la temperatura a la que se efectúa la



reacción. A temperatura baja (−80 °C) da una mezcla con el 20 % del producto 1,4 y el 80 % del 1,2; a temperatura más elevada (40 °C) se obtiene una mezcla de composición bien diferente, con el 80 % del producto 1,4 y el 20 % del 1,2. A temperaturas intermedias se obtienen mezclas de composición también intermedia. Aunque ambos isómeros son estables a temperatura baja, el calentamiento prolongado del producto 1,4 o del 1,2 genera la misma mezcla. ¿Cómo se interpretan estas observaciones?

El hecho de que el calentamiento de cualquiera de los dos compuestos de la misma mezcla indica que ésta es el resultado de un equilibrio entre ambas sustancias. El hecho de que el compuesto 1,4 predomine en dicho equilibrio, prueba que es el más estable de los dos.

Que se forme más producto 1,2 que 1,4 a −80 °C, significa que el primero se genera *más rápidamente* que el segundo; puesto que ninguno de ellos se modifica a −80° C, las cantidades en que se aislan indican las proporciones en que se formaron inicialmente. A medida que aumenta la temperatura de la reacción, las proporciones iniciales de los productos pueden permanecer iguales, pero se acelera la conversión de los productos iniciales en la mezcla de equilibrio.

Las proporciones de los productos efectivamente aislados en la adición a baja temperatura están determinadas por la **velocidad** de la adición, mientras que a temperatura elevada están determinadas por el **equilibrio** entre ambos isómeros.

Examinemos más detenidamente la adición 1,2 y 1,4 trazando una curva de energía

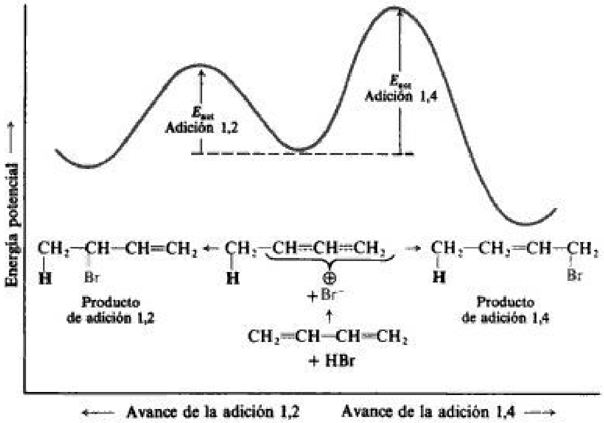
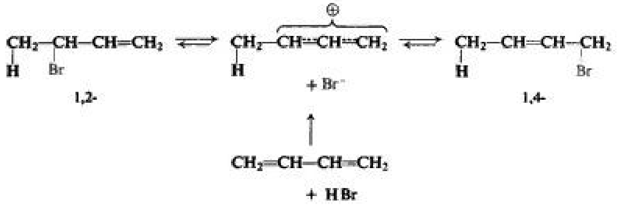


Fig. 10.7 Cambios de energía potencial durante el avance de la reacción: adición 1,2 *contra* adición 1,4.

potencial para las reacciones implicadas (Fig. 10.7). El primer carbocatión generado reacciona y da más rápidamente el producto 1,2 que el 1,4; en consecuencia, la energía de activación que conduce al compuesto 1,2 debe ser menor que la que lleva al producto 1,4. Esto lo representamos por el máximo menor que va del ion al compuesto 1,2. Hay más colisiones con energía suficiente para remontar éste que el máximo mayor, por lo que el producto 1,2 se forma más rápidamente que 1,4. En cambio, el compuesto 1,4 es más estable que 1,2, por lo que debemos trazar su mínimo a un nivel más bajo que el de la sustancia 1,2.

Como sabemos (Sec. 10.13), los halogenuros de alilo pueden sufrir heterólisis; es decir, se pueden ionizar. Ahora, la ionización de cualquiera de los dos derivados bromados genera el mismo carbocatión: la manera más probable —y sencilla— de que los productos 1,2 y 1,4 alcancen el equilibrio es por medio de este catión.



La ionización de los bromuros implica remontar estos máximos de potencial de vuelta al carbocatión; pero el ion está separado del compuesto 1,4 por un pico más alto que el del compuesto 1,2, por lo que el primero se ionizará más lentamente que el segundo. El equilibrio

se alcanza cuando las velocidades de las reacciones opuestas son iguales. El producto 1,2 es de formación más rápida, pero su ionización también lo es; el producto 1,4 se genera lentamente, pero su ionización es aún más lenta: una vez formado, este compuesto tiende a persistir. A temperaturas lo suficientemente elevadas como para alcanzar el equilibrio —es decir, lo suficientemente altas como para que la ionización sea significativamente rápida—, predomina el compuesto 1,4, más estable.

No hemos tratado de explicar el hecho de que el producto 1,2 se forma más velozmente que 1,4, ni de que éste sea más estable que aquél (aunque observamos que esto concuerda con nuestra generalización de que los alquenos disustituidos son más estables que los monosustituidos). Hemos aceptado estos hechos y demostrado lo que significan desde el punto de vista energético. Se han observado relaciones similares para otros dienos y reactivos.

Estos hechos ilustran dos aspectos importantes. Primero, debemos ser cautelosos al interpretar la composición de productos en función de la velocidad de reacción; debemos estar seguros de que uno de ellos no se convierte en el otro *después* de su formación. Segundo, el producto más estable no tiene por qué formarse *siempre* más velozmente. *Basados en muchas pruebas*, hemos deducido que *por lo general* cuanto más estable es un carbocatión o radical libre, más rápido se forma; el estudio de estados de transición para estas reacciones ha demostrado que esto es posible. *Sin no debemos aplicar este principio a otras reacciones, a menos que las pruebas así lo*

10.28 Adición de radicales libres a dienos conjugados: orientación

Al igual que otros alquenos, los dienos conjugados sufren la adición de reactivos electrofílicos y de radicales libres. En este último caso, los dienos conjugados presentan dos aspectos especiales: sufren tanto la **adición 1,4**, como la 1,2, y son **mucho más reactivos** que los alquenos ordinarios. Podemos explicar estas dos propiedades —*orientación* y *reactividad*— examinando la estructura del radical libre intermediario.

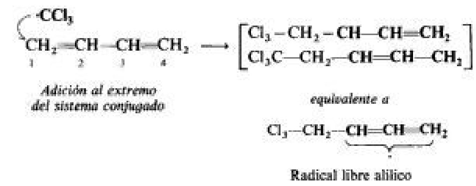
Como ejemplo, tomemos la adición de $BrCCl_3$ al 1,3-butadieno en presencia de un peróxido. Ya sabemos (Sec. 8.20) que el peróxido se descompone (paso 1) para generar un radical libre, el cual extrae bromo del $BrCCl_3$ (paso 2) para generar un radical $\cdot CCl_3$.

(1) Peróxido $\longrightarrow$ **Rad·**

(2) **Rad·** + $BrCCl_3$ $\longrightarrow$ Rad—Br + $\cdot CCl_3$

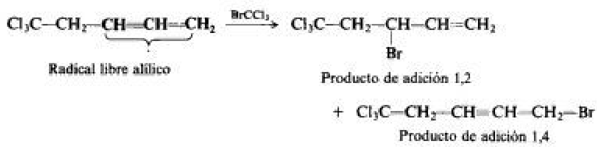
El radical $\cdot CCl_3$ que resulta se agrega al butadieno (paso 3). Los productos obtenidos demuestran que esta adición es a uno de los *extremos* del sistema conjugado. ¿Por qué? En la adición de radicales libres a dienos conjugados parece evidente que la orientación (como también la reactividad) está controlada por la estabilidad del radical que se está formando, y no por factores polares (Sec. 8.19). En consecuencia, el $\cdot CCl_3$ se añade a donde lo hace porque de esta manera se genera un radical libre alílico estabilizado por resonancia.

(3)



Luego, el radical alílico quita bromo de una molécula de $BrCCl_3$ (paso 4) para completar la adición y al proceder así genera un nuevo radical $\cdot CCl_3$ que puede continuar la cadena. En el paso (4), el bromo puede unirse al C-2 o al C-4 para dar el producto 1,2 ó 1,4.

(4)



10.29 Adición de radicales libres a dienos conjugados: reactividad

Si se hace reaccionar $BrCCl_3$ con una mezcla a partes iguales de 1,3-butadieno y un alqueno simple como el 1-octeno, la adición sucede casi exclusivamente en el 1,3-butadieno. El radical $\cdot CCl_3$, evidentemente, se agrega mucho más velozmente al dieno conjugado que al alqueno simple. Han sido observados resultados similares en muchas reacciones de radicales.

¿Cómo puede explicarse la excepcional reactividad de los dienos conjugados? En nuestro estudio de la halogenación de los alquenos simples (Sec. 3.27), vimos que tanto la orientación como la reactividad relativa estaban relacionadas con la estabilidad del radical libre formado en la primera etapa. Basados en esto, podemos suponer que la adición a un dieno conjugado que genera un radical libre alílico estable será más rápida que la adición a un alqueno simple. [Hay indicios de que los factores polares (Sec. 8.19) son de escasa importancia en este caso.]

Por otra parte, acabamos de ver (Sec. 10.21) que los dienos conjugados son más estables que los alquenos simples. Considerando esto, podríamos esperar que la adición a dienos conjugados fuera más lenta que a alquenos simples.

La velocidad relativa de cada reacción depende principalmente de sus valores de la E_{act}; la estabilización del radical libre alilo incipiente rebaja el nivel energético del estado de transición y la estabilización del dieno disminuye la energía de los reactivos. El que la E_{act} neta para la adición a un alqueno simple sea mayor o menor depende de *cuál* se estabilice *más* (véase Fig. 10.8).

Los dienos conjugados con más reactivos que los alquenos simples. Luego, en el presente caso —y en la mayoría de los casos que involucran alquenos y radicales libres, o alquenos y carbocationes— son más importantes los factores que estabilizan el estado de transición, que los que estabilizan los reactivos. Sin embargo, esto *no siempre* es así. (Por ejemplo, parece no ser válido para la adición electrofílica a dienos conjugados.)

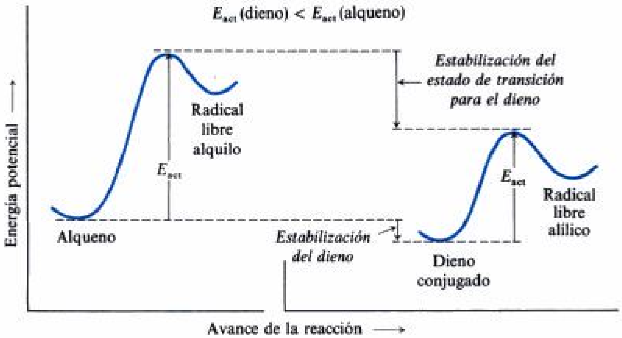


Fig. 10.8 Estructura molecular y velocidad de reacción. El estado de transición del dieno se estabiliza más que el dieno mismo: la E_{act} disminuye. (Curvas alineadas entre sí para facilitar la comparación.)

10.30 Polimerización de dienos por radicales libres. Caucho y sustitutos del caucho

Al igual que los etilenos sustituidos, los dienos conjugados también pueden polimerizarse con radicales libres. Por ejemplo, del 1,3-butadieno se obtiene un polímero cuya estructura

$$\underset{\text{1,3-Butadieno}}{CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2} \qquad \underset{\text{Polibutadieno}}{[{-}CH_2{-}CH{=}CH{-}CH_2{-}]_n}$$

indica que sucede predominantemente la adición 1,4:

$$\text{Rad}\cdot \quad \underset{\text{1,3-Butadieno}}{CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2} \quad CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2 \quad CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$$

$$\downarrow$$

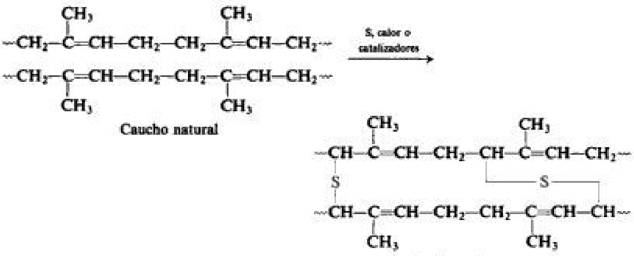
$$\text{Rad}{-}CH_2{-}CH{=}CH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH{=}CH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH{=}CH{-}CH_2{\sim}$$

Este polímero difiere de los obtenidos de alquenos simples en un aspecto muy importante: cada unidad aún contiene un doble enlace.

El caucho natural tiene una estructura muy semejante a la de estos polidienos sintéticos. Podemos considerarlo un polímero del dieno conjugado 2-metil-1,3-butadieno, o **isopreno**.

$$\underset{\text{Isopreno}}{CH_2{=}\overset{\overset{\large CH_3}{|}}{C}{-}CH{=}CH_2} \qquad \underset{\substack{cis\text{-Poliisopreno} \\ \text{Caucho natural}}}{\left[{-}CH_2{-}\overset{\overset{\large CH_3}{|}}{C}{=}CH{-}CH_2{-}\right]_n}$$

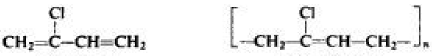
Los dobles enlaces de la molécula del caucho son de gran importancia porque permiten la *vulcanización* —aparentemente proporcionando hidrógenos alílicos reactivos—; es decir, la formación de puentes de azufre entre cadenas diferentes. Estos *enlaces cruzados* endurecen y dan mayor resistencia al caucho, y eliminan la pegajosidad del caucho no tratado.



Caucho natural

Caucho vulcanizado

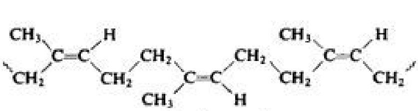
La polimerización de dienos para obtener sustitutos del caucho fue la precursora de la desarrollada industria actual de plásticos. El *policloropreno* (Neoprén, Duprén) fue el primer sustituto del caucho de éxito comercial en Estados Unidos.



Cloropreno Policloropreno

En parte, las propiedades de los sustitutos del caucho —como las de otros polímeros— están determinadas por la naturaleza de los grupos sustituyentes. El policloropreno, por ejemplo, es inferior al caucho natural en algunas de sus propiedades, pero superior en su resistencia a aceites, gasolina y otros disolventes orgánicos.

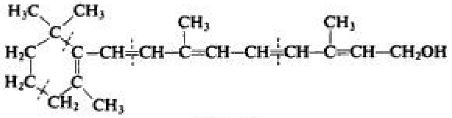
También pueden obtenerse artificialmente polímeros del isopreno; contienen la misma cadena no saturada y el mismo sustituyente (el grupo $—CH_3$) que el caucho natural. Pero el poliisopreno obtenido por el proceso de radicales libres que presentamos, era —en relación con las propiedades que realmente importan— muy inferior al natural. Su *estereoquímica* era distinta: el caucho natural tiene la configuración *cis* en (casi) todos sus dobles enlaces; el material artificial era una mezcla de *cis* y *trans*. No pudo lograrse un *caucho* sintético verdadero hasta 1955; lo que se necesitaba era un tipo de catalizador totalmente nuevo, además de un mecanismo de polimerización enteramente diferente (Sec. 36.6). Con ellos se hizo posible la polimerización estereoselectiva del isopreno, obteniéndose un material virtualmente idéntico al caucho natural: el *cis*-1,4-poliisopreno.



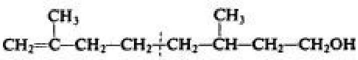
Caucho natural
Configuración toda cis

10.31 Isopreno y la regla isoprénica

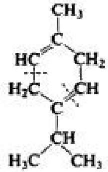
La unidad isoprénica es uno de los bloques constructivos favoritos de la naturaleza. No sólo aparece en el caucho, sino también en una amplia variedad de compuestos que se aislan de fuentes vegetales y animales. Por ejemplo, casi todos los *terpenos* (se encuentran en los aceites esenciales de muchas plantas) tienen esqueletos carbonados construidos con unidades de isopreno unidas entre sí de un modo regular de «de pies a cabeza». El reconocimiento de este hecho —la llamada **regla isoprénica**— ha sido de gran ayuda en la comprensión de las estructuras de los terpenos.



Vitamina A_1

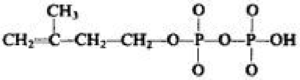


Citronelol: *un terpeno*
(se halla en el aceite de geranio)



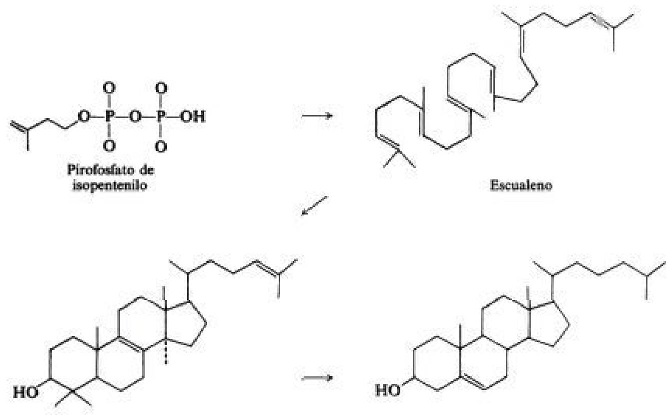
γ-Terpineno: *un terpeno*
(se halla en el aceite de cilantro)

Un área fascinante de investigación que une la química orgánica con la biología es el estudio de la *biogénesis* de productos naturales: la serie de reacciones que forman un compuesto en los sistemas vivos, plantas o animales. Aparentemente, todas las unidades de isopreno de la naturaleza tienen su origen en una misma sustancia: el pirofosfato de «isopentenilo».



Pirofosfato de isopentenilo

Trabajos realizados desde 1950, han demostrado que compuestos aparentemente tan diferente del caucho como el *colesterol* (Sec. 17.11) se construyen, paso a paso, a partir de unidades isoprénicas.



Pirofosfato de isopentenilo — Escualeno — Lanosterol — Colesterol

10.32 Análisis de dienos

Los dienos responden a las pruebas de caracterización en la misma forma que los alquenos: decoloran el bromo en tetracloruro de carbono sin desprendimiento de bromuro de hidrógeno, y decoloran el permanganato diluido, neutro y frío; no son oxidados por el anhidrido crómico. Son, sin embargo, más insaturados que los alquenos, propiedad que puede detectarse por determinación de sus fórmulas moleculares (C_nH_{2n-2}) y por una hidrogenación cuantitativa (se consumen dos moles de hidrógeno por mol de hidrocarburo).

La comprobación de la estructura puede lograrse con los mismos métodos de degradación empleados en el estudio de los alquenos. La ozonólisis de dienos da aldehídos y cetonas, incluidos los de doble extremo que tienen dos grupos C=O por molécula. Por ejemplo:

$$CH_2{=}\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{O_3} \xrightarrow{H_2O,\ Zn} H{-}\overset{H}{\overset{|}{C}}{=}O + O{=}\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}{-}\underset{H}{\underset{|}{C}}{=}O + O{=}\overset{H}{\overset{|}{C}}{-}H$$

(El análisis espectroscópico de dienos se estudiará en Cap. 16.)

PROBLEMAS

1. Escríbase la estructura del 6-metil-2-hepteno. Márquese cada conjunto de átomos de hidrógeno para indicar sus reactividades relativas hacia átomos de cloro, utilizando (1) para el más reactivo, (2) para el siguiente, etc.

2. (a) Escríbanse las estructuras de todos los dienos isómeros de fórmula C_6H_{10}, omitiendo los acumulados. (b) Nómbrese cada uno. (c) Indíquense cuáles son conjugados. (d) Indíquense cuáles pueden presentar isometría geométrica y escríbanse sus estructuras. (e) Escríbanse las estructuras de los productos de la ozonólisis de cada uno de ellos. (f) ¿Qué isómeros (aparte de los pares *cis-trans*) no podrían diferenciarse basándose en (e)?

3. Dénse las estructuras y los nombres de los productos orgánicos esperados de la reacción (si la hay) del 1,3-butadieno con:

(a) 1 mol H_2, Ni (c) 1 mol Br_2 (e) 1 mol HCl (g) O_3, luego H_2O
(b) 2 mol H_2, Ni (d) 2 mol Br_2 (f) 2 mol HCl (h) $KMnO_4$ caliente/$NaIO_4$

4. Respóndase el problema 3 para el 1,4-pentadieno, en lugar del 1,3-butadieno.

5. Dénse las estructuras y los nombres de los produtos de la deshidrohalogenación con base fuerte de los halogenuros siguientes. Cuando resulte más de un producto, indíquese cuál será el principal.

(a) 1-clorobutano; 2-clorobutano
(b) 1-clorobutano; 4-cloro-1-buteno
(c) 2-bromo-2-metilbutano; 2-bromo-3-metilbutano
(d) 1-bromo-2-metilbutano; 1-bromo-3-metilbutano
(e) 1-cloro-2,3-dimetilbutano; 2-cloro-2,3-dimetilbutano
(f) 4-cloro-1-buteno; 5-cloro-1-penteno

6. ¿Qué halogenuro de alquilo de cada conjunto del problema 5 se deshidrohalogenará más rápido?

7. Dénse las estructuras del producto principal, o productos, resultante de la adición de un mol de HCl a cada uno de los compuestos siguientes:

(a) 1,3-butadieno; 1-buteno (c) 1,3-butadieno; 2-metil-1,3-butadieno
(b) 1,3-butadieno; 1,4-pentadieno (d) 1,3-butadieno; 1,3-pentadieno

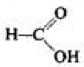
8. Contéstese el problema 7 para la adición de $BrCCl_3$ en presencia de peróxidos en lugar de la adición de HCl.

9. ¿Qué compuesto de cada par del problema 8 será más reactivo en la adición de $BrCCl_3$?

10. Ordénense los compuestos de cada conjunto según la reactividad hacia la sustitución S_N1. (Si se supone que dos de ellos son de aproximadamente la misma reactividad, manifiéstese.)
(a) 1-cloropropeno, 3-cloropropeno, cloruro de *n*-propilo
(b) 2-bromobutano, 3-bromo-1-buteno, 2-bromo-1-buteno
(c) 4-bromo-2-penteno, 4-bromo-2-metil-2-penteno, 4-bromo-3-metil-2-penteno
(d) tosilato de 2-buten-1-ilo, tosilato de 2-penten-4-ilo, tosilato de 4-metil-2-penten-4-ilo
(e) tosilato de *sec*-butilo, triflato de *sec*-butilo, cloruro de *sec*-butilo, bromuro de *sec*-butilo

11. Respóndase el problema 10 para la reactividad hacia la sustitución S_N2.

12. ¿Cómo se explican los hechos siguientes? El ácido fórmico, HCOOH, tiene un enlace carbono-oxígeno de 1.36 Å y otro de 1.23 Å; no obstante, el formiato de sodio, $HCOO^-Na^+$, contiene dos enlaces carbono-oxígeno iguales, cada uno de 1.27 Å. (Compruébese su respuesta en Sec. 23.13.)



Acido fórmico

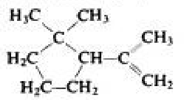
13. (a) Constrúyase un modelo del *aleno*, $CH_2{=}C{=}CH_2$, un dieno acumulado. ¿Qué relación espacial existe entre el par de hidrógenos de un extremo de la molécula y el par del otro extremo? (b) Se han obtenido, en forma ópticamente activa, alenos sustituidos del tipo RCH=C=CHR. ¿Es esto congruente con la forma de la molécula en (a)? ¿Dónde se encuentran los centros quirales en el aleno sustituido? (c) Desarróllese la configuración electrónica del aleno. (*Indicación*: ¿Cuántos átomos están unidos al carbono central? ¿A cada uno de los carbonos terminales?) ¿Conduce esto a la misma forma de molécula que se elaboró en (a) y (b)?

14. Cuando se hace reaccionar 3-buten-2-ol ($CH_3CHOHCH{=}CH_2$) con HBr acuoso, no sólo resulta 3-bromo-1-buteno ($CH_3CHBrCH{=}CH_2$), sino también 1-bromo-2-buteno ($CH_3CH{=}CHCH_2Br$). (a) ¿Cómo se explican estos resultados? (b) Predígase el producto de la reacción entre HBr y 2-buten-1-ol ($CH_3CH{=}CHCH_2OH$).

15. El tratamiento de $CF_3(C_6H_5)C{=}CF_2$ con EtONa/EtOH da principalmente $CF_3(C_6H_5)C{=}CF(OEt)$. Un tratamiento similar de $CF_2Cl(C_6H_5)C{=}CF_2$ da $EtOCF_2(C_6H_5)C{=}CF_2$. La velocidad de ambas reacciones es casi idéntica. Se ha propuesto que ambas proceden por el mismo mecanismo.

Indíquense todos los pasos de un mecanismo congruente con la naturaleza de estos reactivos que justifique la similitud de velocidad, a pesar de la diferencia de producto final.

16. El tratamiento con ácido fosfórico convierte el 2,7-dimetil-2,6-octadieno en I.



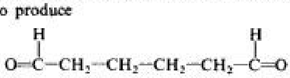
I

1,1-Dimetil-2-isopropenilciclopentano

Utilizando etapas de reacción que resulten familiares, sugiérase un mecanismo para este proceso.

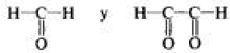
17. Descríbanse ensayos químicos sencillos que permitan distinguir entre:
(a) 1,3-pentadieno y *n*-pentano
(b) bromuro de alilo y 2,3-dimetil-1,3-butadieno
(c) 1-cloro-2-buteno y 2-cloro-2-buteno
Descríbase exactamente lo que *se haría* y *observaría*.

18. Por hidrogenación catalítica, un hidrocarburo de fórmula C_6H_{10}, absorbe sólo *un* mol de H_2. Por ozonólisis, el hidrocarburo produce



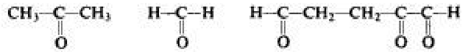
¿Cuál es la estructura del hidrocarburo? (Compruébese la respuesta en Sec. 12.18.)

19. Se encontró un hidrocarburo con peso molecular de 80-85. Una muestra de 10.02 mg reaccionó con 8.40 ml de H_2 gaseoso medido a 0 °C y 760 mm de presión. La ozonólisis produjo únicamente



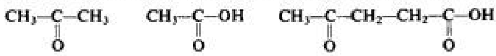
¿Cuál es el hidrocarburo?

20. El *mirceno*, $C_{10}H_{16}$, un terpeno aislado del aceite de laurel, absorbe tres moles de hidrógeno para dar $C_{10}H_{22}$. Por ozonólisis, el mirceno produce:



(a) ¿Qué estructuras concuerdan con estos hechos?
(b) A partir de la regla isoprénica (Sec. 10.31), ¿cuál es la estructura más probable para el mirceno?

21. El *dihidromirceno*, $C_{10}H_{18}$, obtenido del mirceno (Problema 20), absorbe dos moles de hidrógeno para formar $C_{10}H_{22}$. Por degradación con $KMnO_4$, el dihidromirceno da:



(a) Recordando la regla isoprénica, ¿cuál es la estructura más probable para el dihidromirceno?
(b) ¿Es de sorprender que se forme un compuesto de esta estructura por reducción del mirceno?

22. Al comienzo de la biogénesis del escualeno (Sec. 10.31), el pirofosfato de isopentenilo, $CH_2{=}C(CH_3)CH_2CH_2OPP$, se isomeriza enzimáticamente a pirofosfato de dimetilalilo, $(CH_3)_2C{=}CHCH_2OPP$. Estos dos compuestos reaccionan entre sí para generar *pirofosfato de geranilo*, $(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2C(CH_3){=}CHCH_2OPP$. (a) Suponiendo que el anión pirofosfato, débilmente básico, es un buen grupo saliente, como lo es el grupo hidroxilo protonado,

$$R{-}OPP \longrightarrow R\oplus + OPP^-$$

¿puede sugerirse una serie de etapas conocidas por medio de la cual podría formarse el pirofosfato de geranilo? (b) Luego, el pirofosfato de geranilo reacciona con otra molécula de pirofosfato de isopentenilo, para generar *pirofosfato de farnesilo*. ¿Cuál es la estructura de este último? (c) ¿Qué relación hay entre el pirofosfato de farnesilo y el escualeno? (d) Un sistema enzimático de la planta del caucho cataliza la conversión del pirofosfato de isopentenilo en caucho y el pirofosfato de dimetilalilo parece actuar como iniciador del proceso. ¿Puede sugerirse un «mecanismo» para la formación del caucho natural?

Alquinos

11.1 Introducción

Hasta ahora hemos tratado dos tipos de enlace carbono-carbono: el enlace simple y el doble. El enlace simple carbono-carbono es de reactividad baja; su función principal es la de actuar como cemento para mantener unidos casi todos los compuestos orgánicos. El doble enlace carbono-carbono es insaturado y, en consecuencia, muy reactivo frente a una amplia variedad de reactivos; como sustituyente, puede ejercer efectos notables sobre el resto de la molécula.

Llegamos de esta manera, al *triple enlace carbono-carbono*, el grupo funcional de la familia denominada *alquinos*. Al igual que el doble enlace, es insaturado y altamente reactivo: frente a los reactivos con los que reaccionan los enlaces dobles y hacia otros. También puede ejercer una influencia notable en el resto de la molécula, y de una forma peculiar. Por medio de una combinación de sus propiedades características, el triple enlace carbono-carbono tiene una función especial —de importancia cada vez mayor— en la síntesis orgánica.

11.2 Estructura del acetileno. El triple enlace carbono-carbono

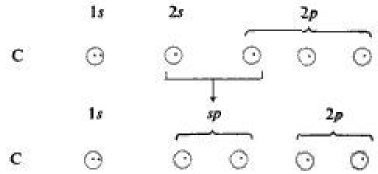
El miembro más sencillo de la familia de los alquinos es el **acetileno**, C_2H_2. Empleando los métodos que aplicamos a la estructura del etileno (Sec. 7.2), obtenemos una estructura en la que los átomos de carbono comparten *tres* pares de electrones; es decir, están unidos por un

triple enlace. El **triple enlace carbono-carbono** *es la característica distintiva de la estructura de los alquinos.*

H:C:::C:H H—C≡C—H

Acetileno

Una vez más, la mecánica cuántica da mucha más información sobre el acetileno y su triple enlace. Para formar enlaces con dos átomos adicionales, el carbono utiliza dos orbitales híbridos equivalentes: orbitales *sp* que resultan de mezclar *un* orbital *s* y *otro p* (Sec. 1.9). Estos orbitales *sp* se encuentran en una línea recta que pasa por el núcleo del carbono, por lo que el ángulo entre ellos es de 180°. Esta disposición **lineal** (Fig. 1.5) permite la máxima separación de los orbitales híbridos. Así como la repulsión entre orbitales genera cuatro enlaces tetraédricos o tres trigonales, también genera dos enlaces lineales.



Hibridación sp

Si ordenamos los dos carbonos y los dos hidrógenos de manera que se produzca un solapamiento de orbitales, obtenemos la estructura mostrada en la figura 11.1.

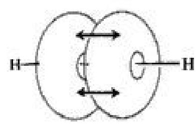
Fig. 11.1 Molécula de acetileno: sólo se indican los enlaces σ.

$H\text{——}C\overset{\sigma}{\text{——}}C\overset{\sigma}{\text{——}}H$

El acetileno es una *molécula lineal* que tiene los cuatro átomos ubicados a lo largo de una línea recta. Tanto los enlaces carbono-hidrógeno como los carbono-carbono son cilíndricamente simétricos en torno a una línea que une los núcleos; por tanto, son enlaces σ.

Sin embargo, la molécula aún no está completa. Al formar los orbitales *sp* recién descritos, cada carbono sólo utiliza uno de sus tres orbitales *p*, por lo que aún quedan otros dos. Cada uno de estos últimos consta de dos lóbulos iguales, cuyo eje es perpendicular, al eje del otro orbital *p* y al de los orbitales *sp*; cada orbital *p* está ocupado por un solo electrón. La suma de dos orbitales *p* perpendiculares no da cuatro lóbulos esféricos, sino una sola nube con forma de rosca (Fig. 11.2). El solapamiento de los orbitales *p* de un carbono

Fig. 11.2 Molécula de acetileno: dos orbitales *p* de un carbono (nube con forma de rosca) puede solapar los dos correspondientes al otro carbono.



con los del otro permite el apareamiento de electrones. Se forman dos enlaces π, que juntos generan una envoltura cilíndrica en torno a la línea de unión de los núcleos (Fig. 11.3).

Por tanto, el «triple enlace» carbono-carbono está constituido por un enlace σ fuerte y dos π más débiles; su energía total es de 198 kcal. Es más fuerte que el doble enlace del



Fig. 11.3 Molécula de acetileno: triple enlace carbono-carbono. La nube π forma una envoltura cilíndrica.

etileno (163 kcal) o el simple del etano (88 kcal), por consiguiente es más corto que ambos.
Nuevamente, esta estructura de la mecánica cuántica se comprueba directamente. La difracción electrónica, la de rayos X y la espectroscopia indican que el acetileno (Fig. 11.4) es



Fig. 11.4 Molécula de acetileno: forma y dimensiones.

una molécula lineal. La distancia C—C es 1.21 Å, comparada con 1.34 Å del etileno y 1.53 Å del etano. En la figura 11.5 se muestra un modelo de la molécula de acetileno.

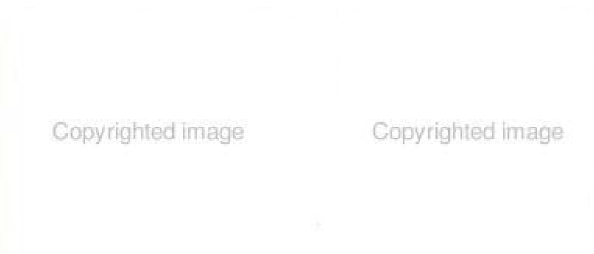


Fig. 11.5 Configuración electrónica y forma molecular. Modelo de la molécula de acetileno: dos posiciones.

Como en el caso del doble enlace, la estructura del triple enlace queda verificada —aunque esta vez de forma negativa— por la evidencia del número de isómeros. Los modelos nos permiten apreciar que la linealidad de los enlaces no admite isomería geométrica: tales isómeros no han sido encontrados.

En el acetileno, la distancia C—H es 1.08 Å, aún más corta que en el etileno (1.103 Å); debido a su mayor carácter *s*, los orbitales *sp* son más pequeños que los sp^2, por lo que el carbono con hibridación *sp* forma enlaces más cortos que el carbono con hibridación sp^2. No se conoce la energía de disociación del enlace C—H del acetileno, pero cabe suponer que es mayor que la del etileno. Extrañamente, la misma hibridación *sp*, que con toda seguridad hace más difícil la ruptura del enlace C—H para formar radicales libres (*homólisis*), facilita, como veremos (Sec. 11.11), la ruptura para formar iones (*heterólisis*).

$$HC{\equiv}C{:}H \longrightarrow HC{\equiv}C\cdot + H\cdot$$

Homólisis: *un electrón a cada fragmento*

$$HC{\equiv}C{:}H \longrightarrow HC{\equiv}C{:}^- + H^+$$

Heterólisis: *ambos electrones a un fragmento*

11.3 Alquinos superiores. Nomenclatura

Al igual que los alcanos y alquenos, los alquinos forman una serie homóloga, también con un incremento de CH_2.

Los alquinos se denominan de acuerdo con dos sistemas. Según uno, se les considera como derivados del acetileno, por reemplazo de uno o ambos átomos de hidrógeno por grupos alquilo.

$H{-}C{\equiv}C{-}C_2H_5$	$CH_3{-}C{\equiv}C{-}CH_3$	$CH_3{-}C{\equiv}C{-}CH(CH_3)_2$
Etilacetileno	Dimetilacetileno	Isopropilmetilacetileno
1-Butino	2-Butino	4-Metil-2-pentino

Para alquinos más complicados se utilizan los nombres **IUPAC**. Las reglas son las mismas que las empleadas para denominar los alquenos, salvo que la terminación *eno* se reemplaza por **ino**. La estructura de referencia es la cadena continua más larga que contenga el triple enlace, y las posiciones de los sustituyentes y del triple enlace se indican con números. A este último se le da el número del *primer* carbono triplemente enlazado, contando desde el extremo de la cadena más cercano.

11.4 Propiedades físicas de los alquinos

Al ser compuestos de baja polaridad, las propiedades físicas de los alquinos son, en esencia, las mismas que las de los alcanos y alquenos. Son insolubles en agua, pero bastante solubles en disolventes orgánicos usuales de baja polaridad: ligroína, éter, benceno, tetracloruro de carbono. Son menos densos que el agua y sus puntos de ebullición (Tabla 11.1) muestran el aumento usual con el incremento del número de carbonos y el efecto habitual de ramificación de las cadenas. Los puntos de ebullición son casi los mismos que para los alcanos o alquenos con el mismo esqueleto carbonado.

11.5 Fuente industrial del acetileno

El alquino industrial más importante es el miembro más simple de la familia, el **acetileno**. Tradicionalmente, se ha preparado por la acción del agua sobre carburo de calcio, CaC_2, que se obtiene, a su vez, por reacción entre el óxido de calcio y el coque, a las altísimas temperaturas del horno eléctrico. Por su parte, el óxido de calcio y el coque se consiguen de la caliza y del carbón, respectivamente.

Tabla 11.1 ALQUINOS

Nombre	Fórmula	P.f., °C	P.e., °C	Densidad relativa (a 20 °C)
Acetileno	$HC{\equiv}CH$	−82	−75	
Propino	$HC{\equiv}CCH_3$	−101.5	−23	
1-Butino	$HC{\equiv}CCH_2CH_3$	−122	9	
1-Pentino	$HC{\equiv}C(CH_2)_2CH_3$	−98	40	0.695
1-Hexino	$HC{\equiv}C(CH_2)_3CH_3$	−124	72	0.719
1-Heptino	$HC{\equiv}C(CH_2)_4CH_3$	−80	100	0.733
1-Octino	$HC{\equiv}C(CH_2)_5CH_3$	−70	126	0.747
1-Nonino	$HC{\equiv}C(CH_2)_6CH_3$	−65	151	0.763
1-Decino	$HC{\equiv}C(CH_2)_7CH_3$	−36	182	0.770
2-Butino	$CH_3C{\equiv}CCH_3$	−24	27	0.694
2-Pentino	$CH_3C{\equiv}CCH_2CH_3$	−101	55	0.714
3-Metil-1-butino	$HC{\equiv}CCH(CH_3)_2$		29	0.665
2-Hexino	$CH_3C{\equiv}C(CH_2)_2CH_3$	−92	84	0.730
3-Hexino	$CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3$	−51	81	0.725
3,3-Dimetil-1-butino	$HC{\equiv}CC(CH_3)_3$	−81	38	0.669
4-Octino	$CH_3(CH_2)_2C{\equiv}C(CH_2)_2CH_3$		131	0.748
5-Decino	$CH_3(CH_2)_3C{\equiv}C(CH_2)_3CH_3$		175	0.769



Una síntesis alternativa, basada en el petróleo, está desplazando al proceso del carburo. Implica la oxidación parcial, controlada y a temperatura elevada, del metano.

$$6CH_4 + O_2 \xrightarrow{1500\,^{\circ}C} 2HC{\equiv}CH + 2CO + 10H_2$$

Debido al elevado costo del acetileno, ha disminuido mucho su antiguo y vasto mercado; la mayoría de los productos químicos que antes sintetizaban del acetileno se obtienen en la actualidad del etileno. No obstante, el acetileno sigue siendo la fuente de algunos compuestos utilizados en la manufactura de polímeros.

11.6 Preparación de alquinos

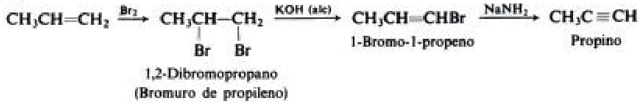
La síntesis de alquinos puede implicar dos procesos: la generación de un triple enlace carbono-carbono, o el aumento del tamaño de una molécula que ya contiene un triple enlace.

PREPARACION DE ALQUINOS

1. **Deshidrohalogenación de dihalogenuros de alquilo.** Estudiada en la sección 11.6.



Ejemplo:



2. **Reacción de acetiluros metálicos con halogenuros de alquilo primarios.** Estudiada en la sección 11.12.

$$\left[-C\equiv C-H \xrightarrow{LiNH_2}\right] \quad -C\equiv C{:}^-\ Li^+ + RX \longrightarrow -C\equiv C-R + LiX$$

R *debe ser* 1°

Ejemplos:

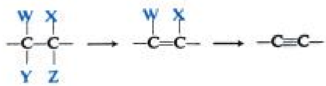
$$HC\equiv C{:}^-\ Li^+ + CH_3CH_2CH_2CH_2Br \longrightarrow HC\equiv C-CH_2CH_2CH_2CH_3$$

Acetiluro de litio — Bromuro de *n*-butilo — 1-Hexino (*n*-Butilacetileno)

$$CH_3(CH_2)_4C\equiv C{:}^-\ Li^+ + CH_3(CH_2)_3CH_2Cl \longrightarrow CH_3(CH_2)_4C\equiv C-CH_2(CH_2)_3CH_3$$

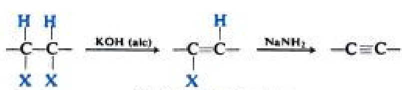
n-Pentilacetiluro de litio — Cloruro de *n*-pentilo — 6-Dodecino

Un triple enlace carbono-carbono se genera del mismo modo que uno doble: por eliminación de átomos o grupos en dos carbonos adyacentes. Los grupos que se eliminan, y los reactivos que se emplean son esencialmente los mismos que en la preparación de los alquenos.



La **deshidrohalogenación de dihalogenuros vecinales** es particularmente útil, puesto que los propios dihalogenuros se obtienen con facilidad de los alquenos correspondientes por adición de halógeno. Esto significa la conversión —en varias etapas— de un doble enlace en uno triple.

Por lo general, la deshidrohalogenación puede realizarse en dos etapas, tal como se indica:



Un halogenuro de vinilo
Muy poco reactivo

La primera etapa de la reacción es un método valioso para preparar halogenuros no saturados. Los halogenuros obtenidos así, con halógeno unido directamente al carbono con el doble enlace, se denominan halogenuros vinílicos, y son muy inertes (Sec. 10.18). Por tanto, en condiciones moderadas, la deshidrohalogenación se detiene en la etapa del halogenuro de vinilo; para la formación del alquino se precisan condiciones más enérgicas: usar una base más fuerte.

La conversión de alquinos pequeños en otros más grandes se logra utilizando **acetiluros metálicos**, que son particularmente fáciles de generar debido a una propiedad especial de ciertos alquinos. Una vez sintetizados, resultan ser reactivos muy versátiles.

11.7 Reacciones de alquinos

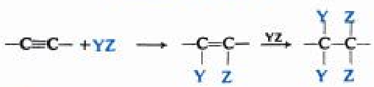
Al igual que la química de los alquenos es la del doble enlace carbono-carbono, la de los alquinos es la del triple enlace carbono-carbono. Como los alquenos, los alquinos sufren adición electrofílica, y por la misma razón: la disponibilidad de los electrones π sueltos.

La adición de hidrógeno, halógenos y halogenuros de hidrógeno a los alquinos es muy similar a la adición a los alquenos, salvo que en este caso pueden consumirse *dos* moléculas de reactivo por cada triple enlace. Como se ha mostrado, si se eligen condiciones apropiadas, es posible limitar la reacción a la primera etapa aditiva: la formación de alquenos. En algunos casos al menos, esto se simplifica debido a que la forma de introducir los sustituyentes en la primera etapa afecta a la segunda.

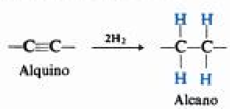
Además de la adición, los alquinos dan ciertas reacciones que se deben a la acidez de un átomo de hidrógeno unido a un carbono con triple enlace.

REACCIONES DE ALQUINOS

Reacciones de adición

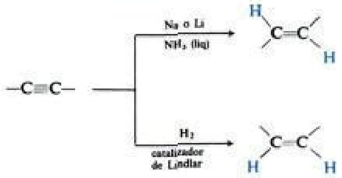


1. **Adición de hidrógeno.** Estudiada en la sección 11.8.



CONT.

CONT.



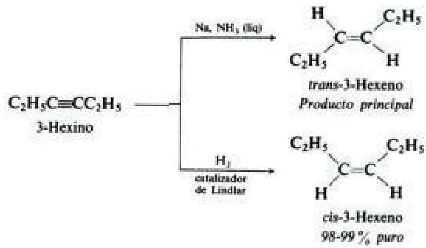
Anti

Syn

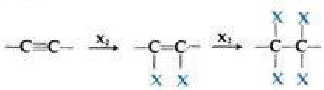
Ejemplos:

$$CH_3-C\equiv C-CH_3 \xrightarrow{2H_2,\ Ni} CH_3CH_2CH_2CH_3$$

2-Butino → *n*-Butano

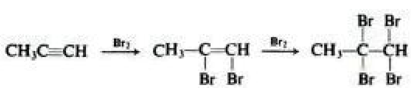


2. **Adición de halógenos.** Estudiada en la sección 11.9.



$X_2 = Cl_2, Br_2$

Ejemplo:



3. **Adición de halogenuros de hidrógeno.** Estudiada en la sección 11.9.

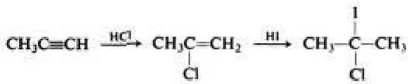


$HX = HCl, HBr, HI$

CONT.

CONT.

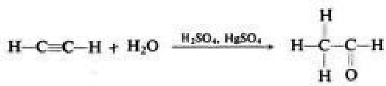
Ejemplo:



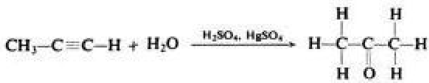
4. **Adición de agua. Hidratación**. Estudiada en la sección 11.10.



Ejemplos:



Acetaldehído



Acetona

Reacciones como ácidos

$$-C{\equiv}C-H + \text{base} \longrightarrow -C{\equiv}C{:}^-$$

5. **Formación de acetiluros metálicos**. Estudiada en la sección 11.11.

Ejemplos:



Isopropilacetiluro de litio

$$CH_3-C{\equiv}C-H + n\text{-BuLi} \longrightarrow CH_3C{\equiv}C^-Li^+ + n\text{-BuH}$$

Metilacetiluro de litio

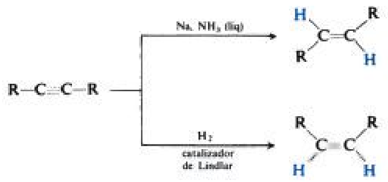
$$HC{\equiv}CH + C_2H_5MgBr \longrightarrow HC{\equiv}CMgBr + C_2H_6$$

Bromuro de etinilmagnesio

11.8 Reducción a alquenos

La reducción de un alquino hasta la etapa del doble enlace puede dar un *cis-* o un *trans*-alqueno, a menos que el triple enlace se encuentra en un extremo de la cadena. El isómero predominante que resulte depende de la elección del agente reductor.

Por reducción de alquinos con sodio o litio en amoniaco líquido se obtiene, predominantemente, el *trans*-alqueno. Puede lograrse *cis*-alqueno casi puro (hasta un 98 %) por hidrogenación de alquinos con varios catalizadores diferentes, entre ellos con un paladio preparado especialmente conocido como *catalizador de Lindlar*.



En consecuencia, cada una de estas reacciones es fuertemente estereoselectiva. De manera general, se atribuye esta estereoselectividad en la reducción *syn* de alquinos a la unión de dos átomos de hidrógeno al mismo lado de un alquino situado en la superficie del catalizador; es de suponer que esta misma estereoquímica vale para la hidrogenación de alquinos terminales, RC≡CH, que no pueden dar alquenos *cis* y *trans*.

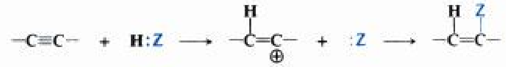
Aquí no se tratará el mecanismo que da lugar a la reducción *anti*.

Varias veces hemos tratado la estereoespecificidad de los sistemas biológicos. En lo que a los alquenos concierne, asume la forma de diastereoespecificidad: organismos que discriminan entre isómeros geométricos. Vimos algunos ejemplos de esto en la respuesta de insectos hacia las feromonas (Sec. 9.3). Para que los materiales sintéticos sean efectivos en organismos vivos, la estereoespecificidad de la acción biológica exige una estereoselectividad en la síntesis de estos materiales (Sec. 9.4). Se han creado nuevos métodos para generar selectivamente dobles enlaces, pero el más sencillo, y a la vez el más socorrido, es la hidrogenación de alquinos.

El tema va más allá, sin embargo. Estos alquenos pueden ser los productos finales deseados, como sucede con algunas feromonas, pero a menudo son una etapa intermedia. Los alquenos sufren varias reacciones, muchas de ellas diastereoselectivas e incluso enantioselectivas (como veremos en la Sec. 20.7); si ha de utilizarse esta estereoselectividad a fondo, debe comenzarse con un alqueno estereoquímicamente puro.

11.9 Adición electrofílica a alquinos

La adición de ácidos como los halogenuros de hidrógeno es electrofílica, y aparentemente sigue el mismo mecanismo con los alquinos que con los alquenos (Sec. 8.9); es decir, por la vía de un carbocatión intermediario. La diferencia estriba en que ahora el intermediario es un *catión vinílico.*



Un catión vinílico

En la sección 10.19 dijimos que los cationes vinílicos son aún menos estables que los alquílicos primarios, en relación con los sustratos para heterólisis; vimos, también, que su formación por heterólisis es comparativamente lenta, pudiendo generarse sólo por la salida de grupos salientes «super».

Ahora bien, comentamos (Sec. 8.12) que en la adición electrofílica a alquenos, la reactividad depende de la estabilidad del carbocatión intermediario: cuanto más estable es éste, mayor es la velocidad de su formación. ¿Significa esto, entonces, que la adición a los alquinos es considerablemente más lenta que a los alquenos?

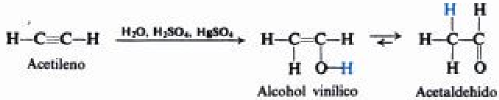
No es mucho más lenta: la adición de ácidos próticos a los alquinos sucede a casi la misma velocidad que a los alquenos. La explicación se encuentra en nuestra definición de la estabilidad de un carbocatión: *la relación con el sustrato del cual es generado.* En comparación con los sustratos para heterólisis, los cationes vinílicos son inestables y hemos atribuido esto al enlace extraordinariamente fuerte que sujeta al grupo saliente en los sustratos vinílicos: no a ninguna inestabilidad inherente en los propios cationes. Los cationes vinílicos son lentos en formarse por heterólisis; sin embargo, en reacciones de adición, los sustratos son alquenos y alquinos; estos compuestos deben servir de estándares de comparación para las estabilidades de carbocationes: un alqueno para un carbocatión saturado y un alquino para uno vinílico. En lo referente al sustrato del cual se genera cada uno *en una reacción de adición*, ambos son de estabilidad similar. La subida energética de un alquino a un catión vinílico es aproximadamente la misma que para un alqueno hasta un catión saturado.

Con respecto a la adición de halógenos, los alquinos son considerablemente menos reactivos que los alquenos. Para los alquenos, vimos que esta reacción implica la formación inicial de un ion halogenonio cíclico (Sec. 8.14). Se ha atribuido la reactividad menor de los alquinos a la mayor dificultad de formación de tales intermediarios cíclicos.

11.10 Hidratación de alquinos. Tautomería

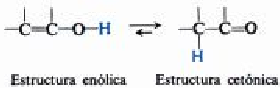
Al igual que los alquenos, los alquinos pueden hidratarse. En presencia de un ácido —y para alquinos simples, también $HgSO_4$— se añade una molécula de agua al triple enlace. Esto implica adición electrofílica, como en la hidratación de alquenos, y procede mediante carbocationes. Sin embargo, a primera vista esto no parece ser así.

Consideremos el ejemplo más sencillo: la hidratación del propio acetileno. El producto obtenido es acetaldehído, CH_3CHO, que parece ser extraño, si se consideran los grupos que se ligan a los dos carbonos del triple enlace. Sin embargo, el producto tiene una explicación bastante sencilla.



Si la hidratación del acetileno siguiera el mismo esquema que la de los alquenos, se obtendría una estructura que llamaríamos *alcohol vinílico*, por adición de H— y —OH al triple enlace. Sin embargo, todos los intentos por preparar este alcohol tienen como resultado —al igual que la hidratación del acetileno— la formación de acetaldehído.

Una estructura con —OH unido a un doble enlace carbono-carbono se denomina **enol** (*eno*, por dicho doble enlace carbono-carbono, y *ol*, por *alcohol*). Por lo general es cierto que cuando intentamos preparar compuestos con la estructura de un enol, obtenemos en cambio una estructura **cetónica** (una que contiene un grupo C═O). Hay un equilibrio entre ambas estructuras, pero suele favorecer mucho más a la forma cetónica. Así, se forma inicialmente alcohol vinílico por hidratación del acetileno, pero se convierte rápidamente en una mezcla equilibrada, que consiste casi por completo en acetaldehído.



Tautomería cetoenólica

Las transposiciones del tipo ceto-enol se producen con mucha facilidad, debido a la polaridad del enlace —O—H. Un ion hidrógeno se separa sin dificultad del oxígeno para generar un anión híbrido, pero cuando vuelve un ion hidrógeno (seguramente uno *diferente*), puede unirse al oxígeno o al carbono del anión. Si vuelve al oxígeno, puede separarse de nuevo sin dificultad, pero si se combina con el carbono, tiende a quedarse allí, lo que representa un ejemplo de la tendencia de un ácido fuerte a desplazar de sus sales a uno más débil (Sec. 11.11).



Tautomería cetoenólica

Los compuestos cuyas estructuras difieren marcadamente en la disposición de sus átomos, pero que existen en un equilibrio rápido y fácil, se denominan **tautómeros**. El tipo más común de **tautomería** comprende estructuras que difieren en el punto de unión del *hidrógeno*; en estos casos, como en la **tautomería cetoenólica**, el equilibrio tautómero favorece generalmente a la estructura con el hidrógeno unido al carbono, en vez de a un elemento más electronegativo; o sea, favorece al ácido más débil.

11.11 Acidez de los alquinos. Acidos muy débiles

En nuestro estudio inicial de los ácidos (en el sentido empleado por Lowry-Brønsted, Sección 1.22), consideramos la *acidez* como una medida de la tendencia de un compuesto a perder un ion hidrógeno. Los compuestos que por lo común muestran acidez apreciable son los que tienen hidrógeno unido a un elemento bastante electronegativo (N, O, S, X, por ejemplo). El enlace que sujeta al hidrógeno es polar, por lo que este hidrógeno, relativamente positivo, puede separarse en forma de catión; desde otro punto de vista, un elemento electronegativo puede acomodar mejor el par de electrones abandonado. De acuerdo con la serie de electronegatividades, F > O > N > C, no es extraño que el HF sea un ácido bastante fuerte, el H_2O es relativamente débil, el NH_3 es aún más débil y el CH_4 es tan débil que normalmente no se considera como un ácido.

En la química orgánica nos ocupamos frecuentemente de la acidez de sustancias que no enrojecen al tornasol, ni neutralizan bases acuosas, sin embargo tienen tendencia —aunque pequeña— a perder un ion hidrógeno.

Un carbono con triple enlace se comporta como si fuera un elemento enteramente diferente —más electronegativo— que el carbono con enlace simple o doble. Como consecuencia, un hidrógeno unido a un carbono con triple enlace, como en el acetileno o en cualquier alquino con triple enlace en el extremo de la cadena (RC≡C—H), presenta una acidez apreciable. Por ejemplo, el sodio reacciona con acetileno para liberar gas hidrógeno y formar el compuesto *acetiluro de sodio*.

$$HC{\equiv}C{-}H + Na \longrightarrow \underset{\text{Acetiluro de sodio}}{HC{\equiv}C{:}^-Na^+} + \tfrac{1}{2}H_2$$

¿Cuál es la acidez del acetileno? Comparémoslo con dos compuestos familiares, amoniaco y agua.

El litio metálico reacciona con amoniaco para forma amiduro de litio, $LiNH_2$, que es la sal del ácido débil H—NH_2.

$$NH_3 + Li \longrightarrow \underset{\text{Amiduro de litio}}{Li^+NH_2^-} + \tfrac{1}{2}H_2$$

La adición de acetileno a amiduro de litio disuelto en éter, forma amoniaco y acetiluro de litio.

$$\underset{\text{Acido más fuerte}}{HC{\equiv}C{-}H} + \underset{\text{Base más fuerte}}{Li^+NH_2^-} \rightleftarrows \underset{\text{Acido más débil}}{H{-}NH_2} + \underset{\text{Base más débil}}{HC{\equiv}C^-Li^+}$$

El ácido más débil, H—NH_2, es desplazado de su sal por el ácido más fuerte HC≡C—H. En otras palabras, la base fuerte, NH_2^-, arranca el protón de la base más débil, $HC{\equiv}C^-$; si el NH_2^- sujeta al protón más fuertemente que el $HC{\equiv}C^-$, entonces el H—NH_2 debe ser un ácido más débil que el HC≡C—H.

Si se agrega agua al acetiluro de litio se forma hidróxido de litio y se regenera el acetileno.

$$\underset{\text{Acido más fuerte}}{H{-}OH} + \underset{\text{Base más fuerte}}{HC{\equiv}C^-Li^+} \rightleftarrows \underset{\text{Acido más débil}}{HC{\equiv}C{-}H} + \underset{\text{Base más débil}}{Li^+OH^-}$$

El ácido más débil, HC≡C—H, es desplazado de su sal por el ácido más fuerte, H—OH.

Se ve así que el acetileno es un ácido más fuerte que el amoniaco, pero más débil que el agua.

Acidez relativa: $H_2O > HC{\equiv}CH > NH_3 > RH$

Basicidad relativa: $OH^- < HC{\equiv}C^- < NH_2^- < R^-$

Otros alquinos con hidrógeno unido a un carbono de triple enlace —es decir, los *alquinos terminales*— muestran una acidez comparable.

El método que acabamos de describir para comparar la acidez de los alcanos, el amoniaco y el agua es general y se utiliza para determinar la acidez relativa de varios ácidos muy débiles. *Se demuestra que un compuesto es un ácido más fuerte que otro por su capacidad para desplazar de sus sales al segundo.*

$$\underset{\text{Acido más fuerte}}{A{-}H} + B^-M^+ \longrightarrow \underset{\text{Acido más débil}}{B{-}H} + A^-M^+$$

Según nuestra secuencia, el acetileno debe ser un ácido más fuerte que un alcano, RH. Eso es cierto, y la diferencia en acidez es de utilidad considerable en síntesis. Si se trata un acetileno terminal con un halogenuro de alquilmagnesio o un alquil-litio, se desplaza al alcano de su «sal» y se obtiene el acetiluro metálico. Por ejemplo,

$$\underset{\text{Propino}}{CH_3C{\equiv}C{-}H} + C_2H_5MgBr \longrightarrow C_2H_6 + \underset{\text{Bromuro de propin-1-ilmagnesio}}{CH_3C{\equiv}C{-}MgBr}$$

$$\underset{\text{Propino}}{CH_3C{\equiv}C{-}H} + CH_3CH_2CH_2CH_2Li \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_3 + \underset{\text{Propin-1-il-litio}}{CH_3C{\equiv}C{-}Li}$$

Estas reacciones muestran el mejor camino hacia esos importantes compuestos organometálicos.

¿Cómo podemos justificar el hecho de que el hidrógeno ligado a un carbono de triple enlace sea especialmente ácido? ¿Cómo podemos explicar que el acetileno sea un ácido más fuerte que el etano, por ejemplo? Una interpretación posible puede hallarse en las configuraciones electrónicas de los aniones.

Si el acetileno es un ácido más fuerte que el etano, entonces el ion acetiluro debe ser una base más débil que el ion etiluro, $C_2H_5^-$. En el anión acetiluro, el par no compartido de electrones ocupa un orbital *sp*; en el anión etiuro, el par de electrones no compartido ocupa un orbital sp^3. La disponibilidad de este par para ser compartido con ácidos determina la basicidad del anión. En comparación con un orbital sp^3, uno *sp* tiene menos carácter *p* y más *s* (Sec. 7.4). Un electrón en un orbital *p* se encuentra a cierta distancia del núcleo y está relativamente suelto; en cambio, un electrón en un orbital *s* se halla cerca del núcleo, y está sujeto más firmemente. El ion acetiluro es la base más débil, pues su par de electrones, ubicado en un orbital *sp*, está sujeto más firmemente.

$$\underset{\substack{\text{Acetileno}\\ \textit{Acido más fuerte}}}{HC{\equiv}C{:}H} \rightleftharpoons H^+ + \underset{\substack{\text{Ion acetiluro}\\ \textit{Base más débil}}}{HC{\equiv}C{:}^-}$$

$$CH_3CH_2{:}H \longleftarrow H^+ + CH_3CH_2{:}^-$$

Etano — Ion etiluro

Acido más débil — *Base más fuerte*

11.12 Reacciones de los acetiluros metálicos. Síntesis de alquinos

¿Por qué describimos los acetiluros metálicos como compuestos organometálicos importantes? Porque *nos permiten convertir alquinos pequeños en otros más grandes.*

Al igual que los cuprodialquil-litios (Sec. 3.17), los acetiluros de litio y sodio pueden reaccionar con halogenuros de alquilo primarios.

$$RC{\equiv}C{-}Li + R'X \longrightarrow RC{\equiv}C{-}R' + LiX$$

Un halogenuro de alquilo 1°

El grupo alquilo se une al carbono del triple enlace y se genera un alquino nuevo más largo. Por ejemplo,

$$HC{\equiv}C{-}Li + CH_3CH_2Br \longrightarrow HC{\equiv}C{-}CH_2CH_3 + LiBr$$

Etinil-litio — 1-Butino

$$CH_3CH_2C{\equiv}C{-}Li + CH_3Br \longrightarrow CH_3CH_2C{\equiv}C{-}CH_3 + LiBr$$

1-Butin-1-il-litio — 2-Pentino

Esta reacción sólo da rendimientos aceptables con halogenuros de alquilo primarios, y por una razón ya mencionada (Sec. 7.24): los iones acetiluro son bases fuertes, de modo que con halogenuros de alquilo secundarios o terciarios la reacción predominante es la eliminación.

Como veremos en los capítulos 17 y 18, los alcoholes complicados pueden sintetizarse fácilmente utilizando reactivos de Grignard y compuestos organolitiados. Dichas síntesis puede involucrar tanto organometálicos alquílicos como sus contrapartes alquinílicas, generando así moléculas que contienen dos grupos muy reactivos, el triple enlace carbono-carbono y el —OH.

11.13 Formación de enlaces carbono-carbono. Función de los compuestos organometálicos

El tipo de síntesis descrito anteriormente tiene algo muy especial. Tomamos dos moléculas orgánicas y las convertimos en otra más grande. Hemos realizado algo que se halla en el centro de la síntesis orgánica: *hemos establecido un enlace carbono-carbono.* Veamos más de cerca este proceso y la función especial de los compuestos organometálicos.

Los enlaces carbono-carbono se generan más comúnmente en forma heterolítica, lo que significa que uno de los carbonos proporciona un par de electrones, y el otro lo acepta; es decir, hay una reacción entre un carbono nucleofílico y otro electrofílico.

Exceptuando el hidrógeno u otro carbono, los elementos que encontramos generalmente ligados a un carbono son más electronegativos que éste, por lo que le arrancan electrones: halógeno en los halogenuros de alquilo, por ejemplo, o, como veremos, oxígeno en aldehídos y cetonas. En tales compuestos, el carbono es electrónicamente deficiente y, en consecuencia, *electrofílico*, por lo que tiende a reaccionar con nucleófilos. Por esto, la sustitución nucleofílica es típica de los halogenuros de alquilo; para los aldehídos y cetonas es típica la adición nucleofílica.

Para que estas reacciones den lugar a la formación de un enlace carbono-carbono, debemos utilizar reactivos donde el elemento nucleófilo sea carbono. ¿Dónde se pueden encontrar esos reactivos? *En los compuestos organometálicos.* Al igual que los elementos electronegativos hacen electrofílico al carbono, los elementos electropositivos —los metales— lo convierten en nucleofílico. La reacción entre el carbono nucleófilo de un reactivo organometálico y el carbono electrófilo de un sustrato es la que da origen a un nuevo enlace carbono-carbono.



Los compuestos organometálicos se sintetizan comúnmente a partir de halogenuros orgánicos; en esta síntesis se modifica la naturaleza del carbono, de electro- a nucleofílica. Esta reacción es quizás el ejemplo más antiguo y simple de lo que se llama *umpolung*; esto es, la inversión de la polaridad del carbono. El concepto de *umpolung* se aplica actualmente de diversas maneras, en un esfuerzo por crear un carbono nucleofílico. En la formación de un compuesto organometálico, los electrones que enriquecen al carbono proceden en definitiva del metal libre, que hace por naturaleza lo normal en los metales: liberar electrones.

En la formación de enlaces carbono-carbono hemos utilizado reactivos organometálicos: la síntesis de Corey-House para hidrocarburos (Sec. 3.17). En comparación con esta reacción, el uso de acetiluros metálicos tiene una ventaja especial: no sólo se genera un nuevo enlace carbono-carbono, sino que el producto contiene un grupo funcional muy reactivo.

No es de extrañar que el triple enlace carbono-carbono se haya convertido en parte importante de la síntesis orgánica. La acidez de un alquino terminal permite su fácil conversión en un acetiluro metálico. Mediante este acetiluro, es posible introducir una unidad estructural con triple enlace en moléculas de numerosos tipos. Este triple enlace puede convertirse por adición en muchos otros compuestos: en particular en un doble enlace y con alto grado de estereoselectividad. Tenemos ahora un doble enlace de estereoquímica conocida en una ubicación específica de la molécula, quedando abierta la puerta a las múltiples reacciones que tienen lugar en este grupo funcional.

11.14 Análisis de los alquinos

Los alquinos responden a las pruebas de caracterización igual que los alquenos: decoloran al bromo en tetracloruro de carbono sin desprendimiento de bromuro de hidrógeno y decoloran el permanganato diluido, neutro y frío; no son oxidados por el anhídrido crómico. Como los dienos, sin embargo, son más insaturados que los alquenos, propiedad que puede

detectarse por determinación de sus fórmulas moleculares (C_nH_{2n-2}) y por una hidrogenación cuantitativa (se consumen dos moles de hidrógeno por mol de hidrocarburo).

La comprobación de la estructura se hace mejor por los mismos métodos de degradación empleados en el estudio de los alquenos. Por ozonólisis, los alquinos dan ácidos carboxílicos, mientras que los alquenos dan aldehidos y cetonas. Por ejemplo:

$$\underset{\text{2-Pentino}}{CH_3CH_2C{\equiv}CCH_3} \xrightarrow{O_3} \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{Acidos carboxílicos}}{CH_3CH_2COOH + HOOCCH_3}$$

Los alquinos ácidos reaccionan con ciertos iones de metales pesados, principalmente con Ag^+ y Cu^+, para formar acetiluros insolubles. La formación de un precipitado al añadir un alquino a una solución de $AgNO_3$ en alcohol, por ejemplo, es un indicio de hidrógeno unido a un carbono con triple enlace. Esta reacción puede utilizarse para diferenciar alquinos *terminales* (con el triple enlace en el *extremo* de la cadena) de los *no terminales*.

$$\underset{\substack{\text{1-Butino} \\ \textit{Un alquino terminal}}}{CH_3CH_2C{\equiv}C{-}H} \xrightarrow{Ag^+} \underset{\text{Precipitado}}{CH_3CH_2C{\equiv}C{-}Ag} \left[\xrightarrow{HNO_3} \underset{\text{1-Butino}}{CH_3CH_2C{\equiv}C{-}H} + Ag^+\right]$$

$$\underset{\substack{\text{2-Butino} \\ \textit{Un alquino no terminal}}}{CH_3{-}C{\equiv}C{-}CH_3} \xrightarrow{Ag^+} \text{no hay reacción}$$

Si se permite que estos acetiluros de metales pesados se sequen, es posible que exploten: deben ser destruidos mientras aún estén húmedos, calentándolos con ácido nitrico; el ácido mineral fuerte regenera al ácido débil, al acetileno.

(El análisis espectroscópico de alquinos se trata en el Cap. 16.)

PROBLEMAS

1. (a) Escríbanse las estructuras de los siete alquinos isómeros de fórmula C_6H_{10}. (b) Dénse los nombres IUPAC y derivados de cada uno. (c) Indíquense cuáles reaccionarán con Ag^+ o $Cu(NH_3)_2{}^+$ (d) Escríbanse las estructuras de los productos que se esperan de la ozonólisis de cada uno de ellos.

2. Indíquense todos los pasos para la síntesis del propino, desde cada uno de los siguientes compuestos, empleando todos los reactivos orgánicos o inorgánicos que se necesiten. Síganse las instrucciones dadas en el recuadro del final del capítulo 5.

(a) 1,2-dibromopropano
(b) propileno
(c) bromuro de isopropilo
(d) alcohol *n*-propílico
(e) 1,1-dicloropropano
(f) acetileno

3. Indíquense todos los pasos para la síntesis, desde el acetileno, de los siguientes compuestos, empleando todos los reactivos orgánicos o inorgánicos que se necesiten.

(a) etileno
(b) etano
(c) 1,1-dibromoetano
(d) cloruro de vinilo
(e) 1,2-dicloroetano
(f) acetaldehído

(g) propino
(h) 1-butino
(i) 2-butino
(j) *cis*-2-buteno
(k) *trans*-2-buteno
(l) 1-pentino
(m) 2-pentino
(n) 3-hexino

4. Dénse las estructuras y los nombres de los productos orgánicos que resultan de la reacción (si los hay) del 1-butino con:

(a) 1 mol H_2, Ni
(b) 2 moles H_2, Ni
(c) 1 mol Br_2
(d) 2 moles Br_2
(e) 1 mol HCl
(f) 2 moles HCl
(g) H_2O, H^+, Hg^{2+}
(h) Ag^+
(i) producto (h) + HNO_3
(j) $LiNH_2$
(k) producto (j) + C_2H_5Br
(l) producto (j) + cloruro de *t*-butilo
(m) C_2H_5MgBr
(n) producto (m) + H_2O
(o) O_3, luego H_2O
(p) $KMnO_4$ caliente

5. Indíquense todos los pasos para la síntesis de los siguientes compuestos, desde 2-butino, utilizando todos los reactivos orgánicos o inorgánicos que se necesiten.

(a) *cis*-2-buteno
(b) *trans*-2-buteno
(c) *meso*-2,3-dibromobutano
(d) *treo*-3-cloro-2-butanol racémico
(e) *meso*-2,3-butanodiol
(f) 2,3-butanodiol racémico
(g) 2-butanona, $CH_3CH_2COCH_3$

6. Indíquense todos los pasos para una posible síntesis de laboratorio de cada uno de los siguientes compuestos, utilizando alcoholes de cuatro carbonos o menos como única fuente orgánica, y cualquier reactivo inorgánico que se necesita. (*Recuérdese*: Trabájese hacia atrás.)

(a) *meso*-3,4-dibromohexano
(b) (2*R*,3*R*;2*S*,3*S*)-2,3-heptanodiol racémico

7. Descríbanse ensayos químicos sencillos que permitan distinguir entre:

(a) 2-pentino y *n*-pentano
(b) 1-pentino y 1-penteno
(c) 1-pentino y 2-pentino
(d) 1,3-pentadieno y *n*-pentano
(e) 1,3-pentadieno y 1-pentino
(f) 2-hexino y alcohol isopropílico
(g) bromuro de alilo y 2,3-dimetil-1,3-butadieno

Dígase exactamente lo que se *haría* y *observaría*.

8. Descríbanse métodos químicos (no necesariamente ensayos sencillos) que permitan distinguir entre:

(a) 2-pentino y 2-penteno
(b) 1,4-pentadieno y 2-penteno
(c) 1,4-pentadieno y 2-pentino
(d) 1,4-pentadieno y 1,3-pentadieno

9. Basándose en las propiedades físicas, se cree que un compuesto desconocido es uno de los siguientes:

n-pentano (p.e. 36 °C)
2-penteno (p.e. 36 °C)
1-cloropropeno (p.e. 37 °C)
trimetiletileno (p.e. 39 °C)
1-pentino (p.e. 40 °C)
cloruro de metileno (p.e. 40 °C)
3,3-dimetil-1-buteno (p.e. 41 °C)
1,3-pentadieno (p.e. 42 °C)

Descríbase cómo se intentaría descubrir, de todas las posibilidades, cuál es realmente el compuesto desconocido. Cuando sea posible, utilícense ensayos químicos sencillos y, cuando sea necesario, métodos químicos más elaborados, como hidrogenación catalítica y rupturas. Dígase exactamente lo que se *haría* y *observaría*.

10. *Muscalure* es la feromona sexual (Sec. 9.6) de la mosca casera común. Basándose en la siguiente síntesis, dése la estructura de la muscalure (y, desde luego, de los intermediarios A y B).

$$n\text{-}C_{13}H_{27}C{\equiv}CH \;+\; n\text{-BuLi} \longrightarrow \text{A}\ (C_{15}H_{27}Li)$$
$$\text{A} \;+\; n\text{-}C_8H_{17}Br \longrightarrow \text{B}\ (C_{23}H_{44})$$
$$\text{B} \;+\; H_2\text{, catalizador de Lindlar} \longrightarrow \textit{muscalure}\ (C_{23}H_{46})$$

Hidrocarburos alicíclicos

12.1 Compuestos de cadena abierta y cíclicos

En los compuestos estudiados en los capítulos anteriores, los átomos de carbono están unidos entre sí formando *cadenas*; estos compuestos se denominan de **cadena abierta**. Sin embargo, en muchos compuestos los átomos de carbono forman *anillos*, y se llaman **cíclicos**.

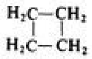
En este capítulo estudiaremos los compuestos *alicíclicos* (compuestos *ali*fáticos *cíclicos*). Ya conocemos una parte importante de su química, puesto que esencialmente se trata de la química de sus contrapartidas de cadena abierta: un cicloalcano, por ejemplo, *es* un alcano, y en general se comporta como tal. Pero la naturaleza cíclica de algunos de estos compuestos les confiere propiedades muy especiales. Es aquí donde tiene su principio el análisis conformacional y donde comprenderemos la importancia práctica de esta rama de la estereoquímica. Un anillo —o varios— pone restricciones a la forma que puede adoptar una molécula, o al lugar donde pueden agruparse las moléculas de disolvente; la interferencia estérica puede aumentar —o disminuir—; el ataque de un reactivo puede limitarse a una sola dirección. Debido a estas propiedades especiales, la química alicíclica se ha convertido en lo que el profesor Lloyd Ferguson, del California State College de Los Angeles, ha llamado «el campo de juego de los químicos orgánicos». Centraremos nuestra atención en algunas de estas propiedades especiales.

12.2 Nomenclatura

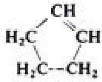
Los hidrocarburos cíclicos alifáticos se nombran colocando el prefijo **ciclo** al nombre del hidrocarburo de cadena abierta correspondiente, de igual número de carbonos que el anillo. Por ejemplo:



Ciclopropano



Ciclobutano

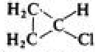


Ciclopenteno

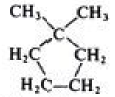
Tabla 12.1 HIDROCARBUROS CÍCLICOS ALIFÁTICOS

Nombre	P.f., °C	P.e., °C	Densidad relativa (a 20 °C)
Ciclopropano	−127	−33	
Ciclobutano	−80	13	
Ciclopentano	−94	49	0.746
Ciclohexano	6.5	81	0.778
Cicloheptano	−12	118	0.810
Ciclooctano	14	149	0.830
Metilciclopentano	−142	72	0.749
cis-1,2-Dimetilciclopentano	−62	99	0.772
trans-1,2-Dimetilciclopentano	−120	92	0.750
Metilciclohexano	−126	100	0.769
Ciclopenteno	−93	46	0.774
1,3-Ciclopentadieno	−85	42	0.798
Ciclohexeno	−104	83	0.810
1,3-Ciclohexadieno	−98	80.5	0.840
1,4-Ciclohexadieno	−49	87	0.847

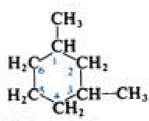
Se da nombre a los sustituyentes del anillo —grupos alquilo, halógenos— y sus posiciones se señalan con números. Asignamos la posición 1 a un carbono en particular y, luego, numeramos alrededor del anillo, en el sentido de las agujas del reloj o en el contrario; hacemos todo esto de modo que resulte la combinación de números más baja. Por ejemplo:



Clorociclopropano

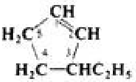


1,1-Dimetilciclopentano

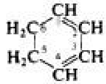


1,3-Dimetilciclohexano

En los cicloalquenos y cicloalquinos sencillos se considera que los carbonos unidos por el doble o triple enlace, tienen las posiciones 1 y 2. Por ejemplo:



3-Etilciclopenteno



1,3-Ciclohexadieno

Por conveniencia, los anillos alifáticos a menudo se representan por medio de figuras geométricas simples: un triángulo para el ciclopropano, un cuadrado para el ciclobutano, un pentágono para el ciclopentano, un hexágono para el ciclohexano, y así sucesivamente. Se sobreentiende que en cada vértice de la figura hay dos hidrógenos, a menos que figure otro grupo. Por ejemplo:



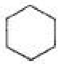
Ciclopentano



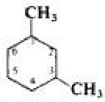
3-Etilciclopenteno



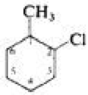
1,3-Ciclopentadieno



Ciclohexano

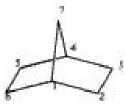


1,3-Dimetilciclohexano

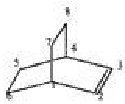


2-Cloro-1-metilciclohexano

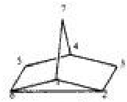
Los compuestos *policíclicos* contienen dos anillos o más, que comparten dos o más átomos de carbono. Podemos ilustrar este sistema de denominación con el *norbornano*, cuyo nombre sistemático es biciclo[2.2.1]heptano: (a) *heptano*, puesto que tiene un total de *siete* átomos de carbono; (b) *biciclo*, por tener dos anillos, o sea, la ruptura de dos enlaces carbono-carbono lo convierte en un compuesto de cadena abierta; (c) [2.2.1], puesto que el número de carbonos entre cabezas de puentes (carbonos compartidos) es *dos* (C-2 y C-3), *dos* (C-5 y C-6) y *uno* (C-7).



Biciclo[2.2.1]heptano
Norbornano

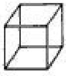


Biciclo[2.2.2]octa-2-eno

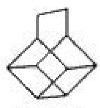


Triciclo[2.2.1.$0^{2,6}$]heptano
Nortricicleno

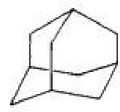
Se han sintetizado compuestos policíclicos con diversas formas extrañas y maravillosas, y sus propiedades han revelado facetas inesperadas de la química orgánica. El desafío de gran parte de esta investigación siempre ha sido *el de si se pueden obtener tales compuestos.*



Cubano

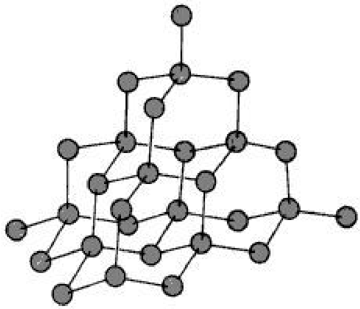


Canastano



Adamantano

El sistema policíclico alifático máximo es el *diamante*, que no es, ni mucho menos, un hidrocarburo, claro está, sino una de las formas alotrópicas del carbono elemental. En el diamante, cada átomo de carbono está unido a otros cuatro por medio de enlaces tetraédricos, cuyas longitudes son las usuales de los enlaces simples, 1.54 Å. (Véanse las sillas de ciclohexano, Sec. 12.11.)

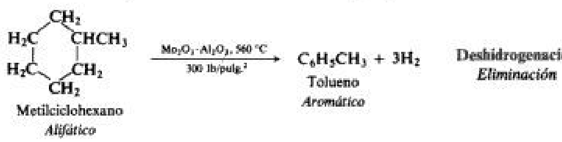


Diamante

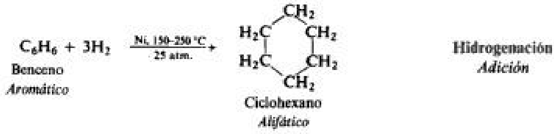
12.3 Fuente industrial

Ya hemos mencionado anteriormente (Sec. 3.13) que el petróleo de ciertos lugares es rico en cicloalcanos (particularmente en California), conocidos en la industria petrolera como *naftenos*. Entre ellos, están el ciclohexano, el metilciclohexano, el metilciclopentano y el 1,2-dimetilciclopentano.

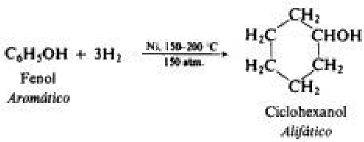
Estos cicloalcanos se convierten en hidrocarburos aromáticos por *reformación catalítica* y son una de las principales fuentes de estos compuestos tan importantes (Sec. 15.5). En esta reacción hay *eliminación* de hidrógeno de las moléculas. Por ejemplo:



Al igual que la eliminación de hidrógeno de compuestos alifáticos cíclicos genera aromáticos, la *adición* de hidrógeno a estos últimos da sustancias alifáticas cíclicas, especialmente derivados del ciclohexano. Un ejemplo importante de este proceso es la hidrogenación del benceno para obtener ciclohexano puro.



La hidrogenación de bencenos sustituidos da ciclohexanos sustituidos, como es de esperar. Por ejemplo:

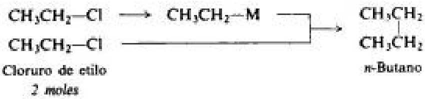


A partir del ciclohexanol, pueden obtenerse muchos otros compuestos cíclicos con un anillo de seis átomos de carbono.

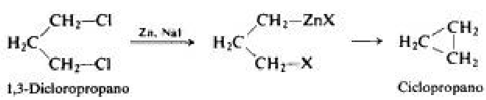
12.4 Preparación

La preparación de compuestos alicíclicos a partir de otros compuestos alifáticos por lo general se hace en dos etapas: (a) conversión de algún compuesto o compuestos de cadena abierta en uno que contenga un anillo, un proceso llamado *ciclación*; (b) la conversión del compuesto cíclico así obtenido en la sustancia que queremos: por ejemplo, la conversión de un alcohol en un alqueno cíclico, o la de éste en un alcano cíclico.

Muy a menudo, los compuestos cíclicos se preparan por *adaptación* de un método estándar a la tarea de cerrar el anillo. Así, por ejemplo, vimos (Sec. 3.17) que los grupos alquilo de dos halogenuros pueden acoplarse por conversión de un halogenuro en un compuesto organometálico (un cuprodialquil-litio):



Aplicando el mismo método a un *di*halogenuro, puede resultar un acoplamiento entre dos grupos alquilo *que formen parte de la misma molécula*:



En este caso, resulta efectivo el cinc. Aunque este procedimiento sólo funciona bien para la preparación del ciclopropano, el método ilustra un principio importante: la realización de lo que normalmente es una reacción *intermolecular* (entre moléculas) se convierte en una reacción *intramolecular* (dentro de la molécula). Podemos apreciar que eso implica juntar los extremos de una molécula bifuncional.

Los hidrocarburos alicíclicos se preparan a partir de otras sustancias cíclicas (por ejemplo, halogenuros o alcoholes) con los mismos métodos que se emplean en la preparación de hidrocarburos de cadena abierta a partir de otros compuestos de cadena abierta. Sin embargo, como tratamos con moléculas cíclicas, algunas veces esas reacciones pueden tener

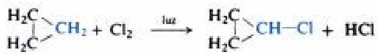
características estereoquímicas especiales; estudiaremos una de ellas en la sección 12.15, cuando hayamos aprendido algo sobre la estereoisomería de los compuestos alicíclicos.

La vía más importante para llegar a anillos de muchos tamaños diferentes es por medio de la importante clase de reacciones llamadas **cicloadiciones**, *reacciones en las que se juntan moléculas para formar anillos.* Veremos muchos ejemplos de cicloadición (Secs. 12.16, 12.17, 31.8 y 33.9).

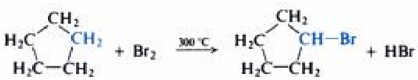
12.5 Reacciones

Con ciertas excepciones, muy importantes e interesantes, los hidrocarburos alicíclicos presentan las mismas reacciones que sus análogos de cadena abierta.

Los cicloalcanos sufren principalmente la sustitución por radicales libres (compárese con Sec. 3.19). Por ejemplo:

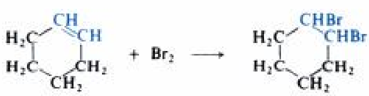


Ciclopropano — Clorociclopropano

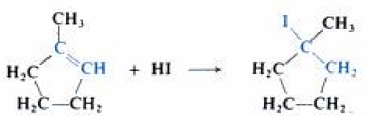


Ciclopentano — Bromociclopentano

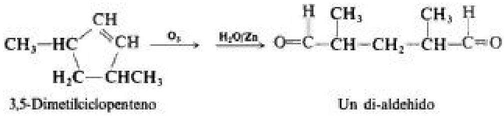
Los cicloalquenos sufren principalmente reacciones de adición, tanto electrofílica como por radicales libres (compárese con Sec. 8.2); al igual que otros alquenos, también pueden sufrir ruptura y sustitución alílica. Por ejemplo:



Ciclohexeno — 1,2-Dibromociclohexano



1-Metilciclopenteno — 1-Metil-1-yodociclopentano

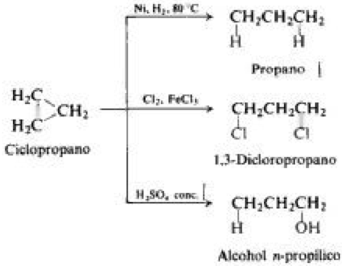


Los dos cicloalcanos más pequeños, el ciclopropano y el ciclobutano, muestran ciertas propiedades químicas totalmente distintas de las de los otros miembros de su familia. Algunas de estas propiedades excepcionales se ajustan a un esquema que, como veremos, pueden explicarse de un modo general.

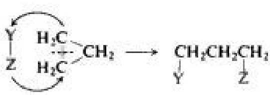
La química de los compuestos bicíclicos es aún más sorprendente y es uno de los campos de la química orgánica más intensamente estudiados (Sec. 32.10).

12.6 Reacciones de compuestos de anillo pequeño. Ciclopropano y ciclobutano

Aparte de las reacciones de sustitución por radicales libres características de los cicloalcanos y alcanos en general, el ciclopropano y el ciclobutano sufren ciertas reacciones de adición. Estas reacciones de adición destruyen los sistemas anulares del ciclopropano y ciclobutano, dando productos de cadena abierta. Por ejemplo:



En cada una de estas reacciones se rompe un enlace carbono-carbono, apareciendo ambos átomos del reactivo en los extremos de la cadena del propano:



En general, el ciclopropano adiciona con menos facilidad que el propileno: la cloración, por ejemplo, requiere un catalizador ácido del tipo de Lewis para polarizar la molécula de cloro (compárese con Sec. 14.11). Sin embargo, la reacción con el ácido sulfúrico y otros ácidos próticos acuosos es considerablemente más rápida para el ciclopropano que para un alqueno. (Aún más extraño es que el tratamiento con bromo y $FeBr_3$ da una gran mezcla de bromopropanos.)

El ciclobutano no sufre la mayoría de las reacciones de apertura de anillos del ciclopropano; se hidrogena, pero sólo en condiciones más enérgicas que las requeridas para el ciclopropano, de modo que el ciclobutano es menos aditivo que el ciclopropano, y éste, lo es menos que un alqueno, con algunas excepciones. Lo notable es que estos cicloalcanos puedan experimentar adición.

12.7 Teoría de las tensiones de Baeyer

En 1885, Adolf von Baeyer (de la Universidad de Munich) propuso una teoría para justificar ciertos aspectos de la química de los compuestos cíclicos. La parte de su teoría que trata la tendencia a abrir el anillo del ciclopropano y ciclobutano en la actualidad es de aceptación general, aunque se expresa en un lenguaje más moderno. Otras partes de la teoría han sido descartadas por estar fundamentadas en suposiciones falsas.

El argumento de Baeyer, en esencia, es el siguiente: en general, cuando el carbono está unido a otros cuatro átomos, el ángulo entre cualquier par de enlaces es el tetraédrico de 109.5°, pero el anillo del ciclopropano es un triángulo con tres ángulos de 60°, y el del ciclobutano es un cuadrado con cuatro ángulos de 90°. En consecuencia, en el ciclopropano o el ciclobutano un par de enlaces a cada carbono no pueden formar el ángulo tetraédrico, sino que debe ser comprimido a 60° ó 90°, respectivamente, para ajustarse a la geometría del anillo.

Estas desviaciones del valor tetraédrico «normal» de los ángulos de enlace hace que las moléculas estén *tensas* y, en consecuencia, que sean inestables en comparación con las moléculas con ángulos de enlace tetraédricos. El ciclopropano y el ciclobutano sufren reacciones que abren los anillos, porque eliminan la tensión y dan compuestos de cadena abierta más estables. Debido a que la desviación de los ángulos de enlace es mayor en el ciclopropano ($109.5° - 60° = 49.5°$) que en el ciclobutano ($109.5° - 90° = 19.5°$), aquel tiene más tensión, es más inestable y más propenso a abrir el anillo que el ciclobutano.

Los ángulos de un pentágono regular (108°) son muy próximos a los tetraédricos (109.5°), por lo que el ciclopentano debería estar virtualmente libre de tensión. Los ángulos de un hexágono regular (120°) son algo más grandes que los tetraédricos, y Baeyer propuso (incorrectamente) que debería haber cierta tensión en el ciclohexano. Sugirió, además, (incorrectamente) que, cuando se procede al cicloheptano, al ciclooctano, etc., la desviación de los ángulos de enlace de 109.5° es progresivamente mayor, con lo que las moléculas estarían cada vez más tensas.

Baeyer consideraba que los anillos más pequeños o más grandes que el ciclopentano o el ciclohexano eran inestables; esta inestabilidad sería la causa de que los anillos de tres y cuatro miembros experimentaran reacciones de apertura, y también sería la causa de las dificultades para sintetizar los anillos más grandes. ¿Cómo concuerda la teoría de las tensiones de Baeyer con la realidad?

12.8 Calores de combustión y estabilidades relativas de los cicloalcanos

Recordemos que el calor de combustión es la cantidad de calor que se desprende cuando se quema un mol de un compuesto a dióxido de carbono y agua (Sec. 2.6). Como los calores de hidrogenación (Secs. 8.4 y 10.21), los de combustión a menudo pueden proporcionar

información valiosa acerca de las estabilidades relativas de compuestos orgánicos. Veamos si los calores de combustión de los diversos cicloalcanos apoyan la proposición de Baeyer de que los anillos menores o más grandes que el ciclopentano y el ciclohexano son inestables.

El examen de los antecedentes de muchos compuestos ha demostrado que el calor de combustión de un hidrocarburo alifático concuerda muy bien con el que puede calcularse, si se considera cierta contribución característica de cada unidad estructural. Para los alcanos de cadena abierta, cada grupo metileno, $—CH_2—$, contribuye con un valor muy cercano a 157.4 kcal/mol al calor de combustión. La tabla 12.2 relaciona los calores de combustión determinados experimentalmente para algunos cicloalcanos.

Tabla 12.2 CALORES DE COMBUSTIÓN DE LOS CICLOALCANOS

Tamaño del anillo	Calor de combustión por CH_2, kcal/mol	Tamaño del anillo	Calor de combustión por CH_2, kcal/mol
3	166.6	10	158.6
4	164.0	11	158.4
5	158.7	12	157.6
6	157.4	13	157.8
7	158.3	14	157.4
8	158.6	15	157.5
9	158.8	17	157.2
Cadena abierta 157.4			

Observamos que el calor de combustión por grupo $—CH_2—$ para el ciclopropano es superior en 9 kcal al valor para la cadena abierta de 157.4; para el ciclobutano, es 7 kcal más alto. Cualquiera que sea el compuesto en el cual aparece, el grupo $—CH_2—$ siempre da los mismos productos por combustión: dióxido de carbono y agua.

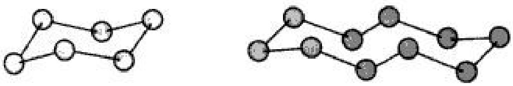
$$—CH_2— + \tfrac{3}{2}O_2 \longrightarrow CO_2 + H_2O + \text{calor}$$

Si el ciclopropano y el ciclobutano liberan más energía por grupo $—CH_2—$ que un compuesto de cadena abierta, esto sólo puede significar que *contienen* más energía por grupo $—CH_2—$. Por consiguiente, el ciclopropano y el ciclobutano son menos estables que las sustancias de cadena abierta, lo que concuerda con la teoría de la tensión angular de Baeyer; es razonable suponer que su tendencia a sufrir reacciones con apertura del anillo tiene relación con esta inestabilidad.

De acuerdo con Baeyer, también los anillos más grandes que el ciclopentano y el ciclohexano deberían ser inestables, por lo que tendrían que tener calores de combustión elevados; además, la inestabilidad relativa —y con ella el calor de combustión— debería aumentar regularmente con el tamaño de los anillos. Sin embargo, la tabla 12.2 nos indica que se cumple prácticamente todo lo contrario. Para ninguno de los anillos mayores de cuatro átomos de carbono se desvía el calor de combustión por $—CH_2—$ apreciablemente del valor 157.4 para cadenas abiertas. De hecho, una de las desviaciones mayores corresponde al compuesto «más estable» de Baeyer, el ciclopentano: 1.3 kcal por $—CH_2—$, o 6.5 kcal para la molécula. Los anillos con 7 a 11 carbonos tienen más o menos el mismo valor que el ciclopentano, y para los anillos de 12 o más carbonos, los calores de combustión no pueden diferenciarse de los valores para cadenas abiertas. Por tanto, y en oposición a la teoría de Baeyer, ninguno de estos anillos es apreciablemente menos estable que los compuestos de cadena abierta, y los más grandes se hallan completamente libres de tensión.

Más aún, una vez sintetizados, los cicloalcanos de anillos grandes demuestran poca tendencia a sufrir las reacciones con apertura de anillos características del ciclopropano y ciclobutano.

¿Qué falla en la teoría de Baeyer para que sea inaplicable a anillos de más de cuatro átomos? Sencillamente lo siguiente: los ángulos empleados por Baeyer para cada anillo se fundamentaban en la suposición que los anillos eran *planos*. Así, por ejemplo, los ángulos de un hexágono regular (plano) son de 120°, y los de un decágono regular, de 144°. Pero el anillo del ciclohexano no es un hexágono regular, como tampoco es un decágono regular el anillo del ciclodecano. Estos anillos no son planos, sino plegados (véase Fig. 12.1), de modo que cada ángulo de enlace del carbono puede ser de 109.5°.



(*a*) (*b*)

Fig. 12.1 Anillos plegados. (*a*) Ciclohexano. (*b*) Ciclodecano.

Un anillo de tres átomos debe ser plano, puesto que un plano queda definido por tres puntos (los tres núcleos de carbono). Un anillo de cuatro miembros no necesita ser plano, pero en este caso los pliegues aumentarían la tensión (angular). Un anillo de cinco miembros no necesita ser plano, pero en este caso una disposición planar permitiría que los ángulos de enlace tuvieran casi el valor tetraédrico. Todos los anillos mayores que éste son plegados. (En realidad, también el ciclobutano y el ciclopentano son plegados, como veremos, pero esto sucede *a pesar del* aumento de tensión angular.)

Si los anillos grandes son estables, ¿por qué son tan difíciles de sintetizar? Aquí descubrimos la segunda suposición falsa de Baeyer. El hecho de que sea difícil sintetizar un compuesto no significa necesariamente que sea inestable. Cerrar un anillo requiere juntar dos extremos de una cadena lo suficiente como para que se pueda formar un enlace. Cuanto mayor sea el anillo que se quiera obtener, más largas deberán ser las cadenas y menor será la probabilidad de que sus extremos se acerquen suficientemente. En tales condiciones es más probable que el extremo de una cadena encuentre el de otra *diferente*, por lo que se obtendría un producto enteramente distinto (véase Fig. 12.2).

Los métodos que se emplean con éxito para hacer anillos grandes consideran esta situación. Se efectúan las reacciones en soluciones muy diluidas, en las cuales son muy poco probables las colisiones entre dos cadenas diferentes; en tales condiciones, la reacción principal, aunque lenta, es la del cierre anular. Los anillos de cinco y seis miembros son los

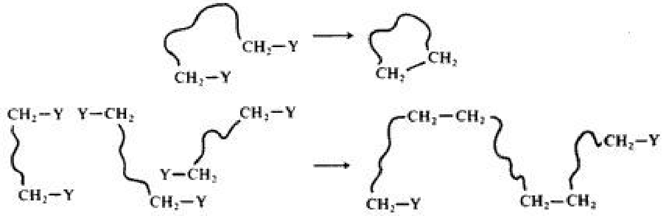


Fig. 12.2 Cierre de anillo (arriba) *versus* alargamiento de cadena (abajo).

más comunes en química orgánica, porque son suficientemente grandes para estar libres de tensión angular, y suficientemente pequeños para que el cierre anular sea probable.

12.9 Descripción orbital de la tensión angular

¿Cuál es el significado de la tensión angular de Baeyer en función de la descripción moderna del enlace covalente?

Hemos visto que para que se forme un enlace deben ubicarse dos átomos de modo que un orbital de uno solape a un orbital del otro (Sec. 1.8). Para un determinado par de átomos, el enlace es más fuerte, cuanto mayor sea el solapamiento de los orbitales atómicos. Cuando el carbono se une a otros cuatro átomos, sus orbitales enlazantes (orbitales sp^3) se dirigen a los vértices de un tetraedro, de modo que el ángulo entre cualquier par de orbitales es de 109.5°. La formación de un enlace con otro átomo de carbono significa el solapamiento de uno de estos orbitales sp^3 con un orbital similar de otro átomo de carbono. Este solapamiento es más eficiente, y el enlace es más firme, al ubicarse los dos átomos de manera tal que un orbital sp^3 de cada átomo apunte hacia el otro; esto significa que cuando se une un carbono a otros dos, el ángulo de enlace C—C—C debe ser de 109.5°.

Sin embargo, en el ciclopropano, el ángulo del enlace C—C—C no puede ser de 109.5°, sino de 60°. En consecuencia, los átomos de carbono no pueden estar ubicados de modo que sus orbitales sp^3 apunten unos a otros (véase Fig. 12.3); hay menos solapamiento y el enlace es más débil que un enlace carbono-carbono común.

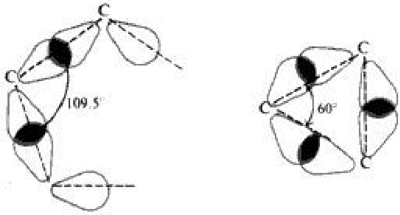


Fig. 12.3 Tensión angular. (*a*) Para compuestos de cadena abierta o anillos grandes es posible el solapamiento máximo. (*b*) Solapamiento deficiente para el anillo de ciclopropano. Los enlaces combados tienen mucho carácter *p*.

Se atribuye la disminución en estabilidad de un compuesto cíclico a la *tensión angular*, y ésta se debe al solapamiento deficiente de orbitales atómicos en la formación de los enlaces carbono-carbono.

Basados en cálculos de mecánica cuántica, C. A. Coulson y W. A. Moffit (de la Universidad de Oxford) propusieron *enlaces combados* entre átomos de carbono del anillo de ciclopropano, idea que se ve apoyada por los mapas de densidad electrónica obtenidos en estudios con rayos X. El carbono emplea orbitales sp^2 para los enlaces carbono-hidrógeno (que son cortos y fuertes), y orbitales con mucho carácter *p* (sp^4 a sp^5) para enlaces carbono-carbono. El elevado carácter *p* de estos enlaces y su ubicación —en gran parte fuera del anillo— parece conferir a estas moléculas parte importante de su química poco común. Los orbitales de los enlaces carbono-carbono pueden solapar orbitales de átomos adyacentes, y la deslocalización resultante es responsable de los efectos del ciclopropilo como sustituyente. Los orbitales de los enlaces entre carbonos proporcionan un punto de ataque por ácidos,

que es el primer paso en la apertura del anillo. (De hecho, parece que los ciclopropanos «protonados de canto» son intermediarios clave en muchas reacciones que aparentemente no involucran anillos de ciclopropano.)

La apertura de anillos se *debe* a la debilidad de los enlaces carbono-carbono, pero el *modo como sucede esto* refleja la naturaleza especial de estos enlaces; todo esto radica esencialmente en la geometría de los anillos y en la tensión angular.

12.10 Factores que afectan a la estabilidad de las conformaciones

Para profundizar más en la química de los compuestos cíclicos, debemos usar el análisis conformacional (Sec. 4.20). A modo de preparación para ello, revisemos los factores que determinan la estabilidad de una conformación.

Un átomo tiende a poseer ángulos de enlace que corresponden a los de sus orbitales enlazantes: tetraédricos (109.5°) para carbono con hibridación sp^3, por ejemplo. Toda desviación de los ángulos de enlace «normales» va acompañada de **tensión angular** (Secs. 12.8 y 12.9).

Todo par de carbonos tetraédricos unidos entre sí tiende a escalonar sus enlaces; es decir, cada parte semejante al etano de una molécula tiende a adoptar la conformación escalonada, tal como lo hace el etano. Toda desviación de esta disposición va acompañada de **tensión torsional** (Sec. 3.3).

Dos átomos cualesquiera (o grupos) no enlazados entre sí pueden interactuar de varias maneras, dependiendo de sus tamaños y polaridades, y de lo junto que lleguen a estar. Estas interacciones sin enlaces son repulsivas o atractivas, y el resultado puede ser la desestabilización o la estabilización de la conformación.

Los átomos (o grupos) no enlazados que apenas se tocan —es decir, cuya distancia es casi igual a la suma de sus radios de Van de Waals— se atraen mutuamente. Si se aproximan más, se repelen: tal amontonamiento va acompañado de **tensión de Van der Waals (tensión estérica)** (Secs. 1.19 y 3.5).

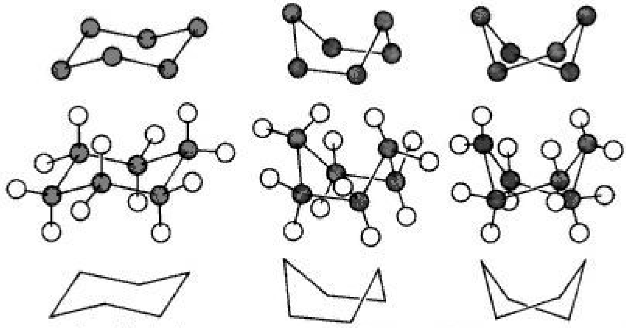
Los átomos (o grupos) no enlazados tienden a adoptar posiciones que generen las **interacciones dipolo-dipolo** más favorables; es decir, ubicaciones que reducen al mínimo las repulsiones dipolo-dipolo o que hacen máximas las atracciones correspondientes. [Una atracción particularmente poderosa resulta del tipo especial de interacción dipolo-dipolo, llamada **puente de hidrógeno** (Secs. 1.19 y 6.2).]

Todos estos factores, actuando en conjunto u oponiéndose entre sí, determinan la estabilidad neta de una conformación. Para determinar la conformación más estable de una molécula dada, deberían considerarse idealmente todas las combinaciones posibles de ángulos de enlaces, ángulos de giro e incluso longitudes de enlaces, y establecer qué combinación origina el contenido energético más bajo. Tales cálculos se han hecho posibles con el uso de computadores.

Los cálculos y las mediciones experimentales indican que el resultado final es un compromiso y que son muy pocas las moléculas que adoptan las conformaciones idealizadas que les asignamos, y con las que usualmente trabajamos por conveniencia. Así, por ejemplo, es probable que ningún compuesto con carbono tetravalente tenga ángulos *exactamente* tetraédricos, excepto uno que tenga cuatro sustituyentes idénticos: una molécula acepta cierta tensión angular para disminuir su tensión de Van der Waals o las interacciones dipolo-dipolo. En el confórmero *oblicuo* del *n*-butano (Sec. 3.5), el ángulo diedro entre los grupos metilo no es de 60°, sino con toda seguridad mayor; la molécula acepta cierta cantidad de tensión torsional para aliviar la tensión Van der Waals entre los grupos metilo.

12.11 Conformaciones de los cicloalcanos

Observemos más de cerca los anillos plegados partiendo del ciclohexano, el más importante de los cicloalcanos. Construyamos un modelo de su molécula y examinemos las conformaciones libres de tensión angular.



Conformación de silla Conformación de bote *Un máximo energético* Conformación de bote retorcido

Fig. 12.4 Conformaciones del ciclohexano libres de tensión angular.

Primero, tenemos la **forma de silla** (Fig. 12.4); si miramos a lo largo de cada uno de los enlaces carbono-carbono, en forma sucesiva, cada caso muestra enlaces perfectamente escalonados:



Ciclohexano de silla Etano escalonado

En consecuencia, esta conformación no sólo está libre de tensión angular, sino también de tensión torsional. Se encuentra en un mínimo energético, por lo que es un isómero conformacional. *La forma de silla es la conformación más estable del ciclohexano y, de hecho, de prácticamente todo derivado de él.* (Véase Fig. 12.5.)

Ahora, tomemos el ciclohexano de silla y doblemos el extremo «izquierdo» de la molécula hacia arriba (Fig. 12.4), para obtener la *conformación de bote*. (Esta, como todas las transformaciones que efectuemos en esa sección, sólo implica giros en torno a enlaces simples; en realidad, estamos construyendo conformaciones.) La anterior no es una conformación muy adecuada: mirando a lo largo de uno u otro de dos enlaces carbono-carbono, vemos conjuntos de enlaces eclipsados exactamente, por lo que suponemos que hay una tensión torsional considerable: como en *dos* moléculas de etano. Además, hay tensión de Van der Waals, debido al acercamiento excesivo de los hidrógenos en «asta» que están separados sólo 1.83 Å, bastante más cercanos que la suma de sus radios de Van der Waals (2.5 Å). La

(*a*) (*b*)

Fig. 12.5 Configuración electrónica y forma molecular. Un modelo del ciclohexano en la conformación de silla: dos posiciones.

Unicamente un modelo a escala puede mostrarnos la maravillosa creación que es el ciclohexano en forma de silla: simétrico, compacto y totalmente libre de tensión —angular, torsional, de Van der Waals—. Todos los ángulos son tetraédricos. Todos los enlaces carbono-carbono están escalonados. No hay aglomeración de átomos de hidrógeno, los más cercanos sienten una ligera atracción recíproca de Van der Waals: los hidrógenos en carbonos adyacentes, y ciertos hidrógenos en carbonos alternos —los tres del frente en (*b*) y los tres correspondientes en la cara opuesta de la molécula.

Esta perfección arquitectónica es el resultado natural —inevitable— de una feliz coincidencia: los ángulos de enlace, las longitudes de enlace y los tamaños atómicos cumplen exactamente con las demandas geométricas de este anillo de seis miembros. *Todo concuerda*. No es de extrañar que encontremos los ciclohexanos de silla en la estructura del diamante (Sección 12.2), la forma más estable del carbono y la sustancia más dura que se conoce. No es de extrañar que —al reemplazar un grupo metileno por un átomo de oxígeno— sillas semejantes generen la unidad estructural más abundante en el mundo orgánico, la D-glucosa.

conformación de bote es bastante menos estable que la de silla (se ha calculado en 7.1 kcal/mol). Se cree que está en un máximo energético, no en un mínimo, por lo que no es un confórmero, sino un estado de transición entre dos confórmeros. (Véase Fig. 12.6*a*.)



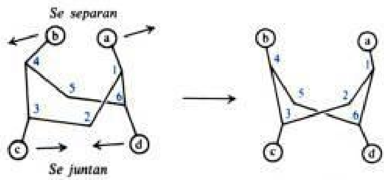
¿Cuáles son estos dos confórmeros que se hallan —desde el punto de vista energético— a cada lado de la conformación de bote? Para contestar a lo anterior, tomemos un modelo de la forma de bote con los hidrógenos en asta (H_a y H_b) apuntando hacia arriba, y miremos hacia abajo por el anillo. Tomamos C-2 y C-3 en la mano derecha, y C-5 y C-6, en la

Bote
(*a*)

Bote retorcido
(*b*)

Fig. 12.6 Ciclohexano en las conformaciones de bote y bote retorcido. (*a*) En la conformación de bote, los enlaces están eclipsados y hay un acercamiento excesivo de los hidrógenos en asta. (*b*) En la conformación de bote retorcido, los enlaces se presentan parcialmente escalonados y los hidrógenos en asta se encuentran más alejados.

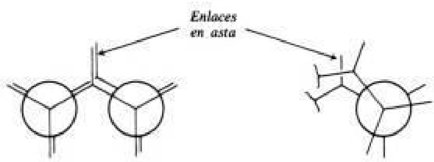
izquierda y torcemos la molécula, de modo que C-3 y C-6 *bajen*, por ejemplo, y C-2 y C-5 *suban*. A medida que procedemos, H_a y H_b se separan diagonalmente, con lo que vemos un par de hidrógenos (debajo del anillo), H_c y H_d (del C-3 y C-6, respectivamente), que comienzan a acercarse. (Si se continúa el movimiento, construimos una nueva conformación de bote, en la que H_c y H_d pasan a ser los hidrógenos en asta.) Cuando se igualan las distancias H_a—H_b y H_c—H_d, nos detenemos y examinamos la molécula. Hemos reducido al



Bote

Bote retorcido

Ciclohexano



Ciclohexano
de bote

Ciclohexano de
bote retorcido

mínimo las interacciones de los hidrógenos en asta y, al mismo tiempo, aliviado en parte la tensión torsional en los enlaces C(2)—C(3) y C(5)—C(6). (Véase Fig. 12.6*b*.)

Esta nueva configuración es la **forma de bote retorcido**. Es un confórmero que se encuentra en un mínimo energético, a 5.5 kcal sobre la conformación de silla. El confórmero de bote retorcido está separado de otro confórmero de bote retorcido enantiomérico por una barrera energética de 1.6 kcal de altura, sobre la cual se halla la conformación de bote.

Entre las formas de silla y de bote retorcido se encuentra la barrera más alta de todas: una conformación de estado de transición (la *semisilla*), con tensiones angular y torsional, y que se halla unas 11 kcal por encima de la forma de silla.

El conjunto de estas relaciones se resume en la figura 12.7. Las formas de silla y de bote retorcido se encuentran en equilibrio, el cual favorece a la primera en la proporción de 10 000 a 1 a temperatura ambiente.

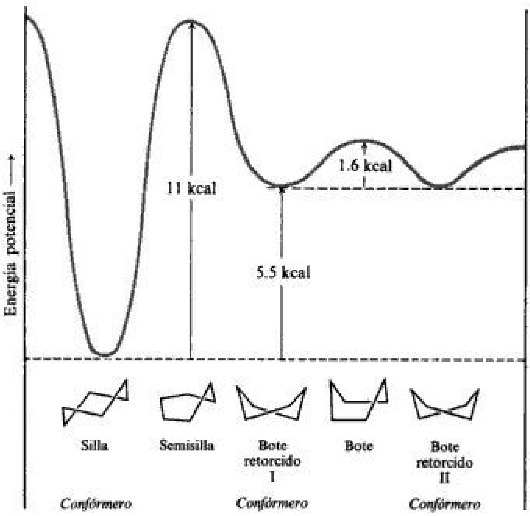


Fig. 12.7 Relaciones de energía potencial entre conformaciones del ciclohexano.

Desde el punto de vista de las conformaciones, diremos que si el ciclohexano de silla es el ejemplo perfecto de un cicloalcano, ciertamente el ciclopentano plano debe ser el más pobre (Fig. 12.8): presenta eclipsamiento completo de enlaces entre cada par de carbonos. Para aliviar (parcialmente) esta tensión torsional, el ciclopentano adopta una conformación ligeramente plegada, aun a costa de alguna tensión angular. (Véase también Problema 10, al final del capítulo.)

Hay pruebas de muchos tipos que indican que el ciclobutano no es plano, sino que cambia rápidamente entre conformaciones equivalentes, ligeramente dobladas (Fig. 12.9).

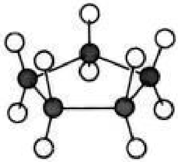


Fig. 12.8 Ciclopentano plano: mucha tensión torsional. En realidad, la molécula es plegada.

También en este caso se alivia parcialmente la tensión torsional a cambio de una ligera tensión angular.



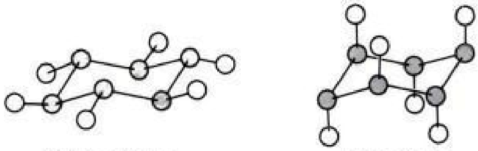
Fig. 12.9 Ciclobutano: transformación rápida entre conformaciones equivalentes no planas, «dobladas».

También los anillos de 7 a 12 átomos de carbono son menos estables que el ciclohexano. Están sometidos a tensión torsional y, como revelan los modelos a escala, a una considerable aglomeración de hidrógenos en el interior de los anillos (véase Fig. 12.10). Sólo los sistemas anulares bastantes grandes son tan estables como el ciclohexano.

Fig. 12.10 Modelo para el ciclodecano. Se logra que los enlaces carbono-carbono estén escalonados solamente a expensas de la aglomeración de hidrógenos dentro del anillo.

12.12 Enlaces ecuatoriales y axiales en el ciclohexano

Volvamos al modelo de la conformación de silla del ciclohexano (Fig. 12.11). Aunque el anillo del ciclohexano no es plano, podemos considerar que sus átomos de carbono se hallan aproximadamente en un plano. Si consideramos la molécula de este modo podemos apreciar que los átomos de hidrógeno ocupan posiciones de dos tipos distintos: seis se encuentran en



Enlaces ecuatoriales — Enlaces axiales

Fig. 12.11 Ciclohexano de silla: enlaces ecuatoriales y axiales.

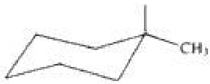
Fig. 12.12 Modelos del ciclohexano de silla. (*a*) Los hidrógenos ecuatoriales se muestran en blanco. (*b*) Los hidrógenos axiales se muestran en blanco.

dicho plano, mientras que los otros seis están por encima o por debajo de éste. Los enlaces que sujetan los hidrógenos que están en el plano del anillo se encuentran en un cinturón alrededor del «ecuador» del anillo, por lo que se llaman **enlaces ecuatoriales**. Los enlaces de los hidrógenos ubicados encima y debajo del plano son paralelos a un eje perpendicular a éste y se denominan **enlaces axiales**. En la conformación de silla, cada átomo de carbono posee un enlace ecuatorial y otro axial.

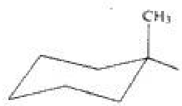
El ciclohexano, que sólo tiene hidrógenos unidos a sus átomos de carbono, no sólo está libre de tensión angular y torsional, sino también de tensión de Van der Waals (véase Figura 12.12). Los hidrógenos ubicados en carbonos adyacentes están separados la misma distancia (2.3 Å) que en el etano (escalonado), y si están sometidos a algo, es a una ligera atracción de Van der Waals. Observamos que los tres hidrógenos axiales de un mismo lado de la molécula se hallan bastante cercanos entre sí, a pesar de estar enlazados a carbonos alternos; sin embargo, sucede que se encuentran separados la misma distancia favorable (2.3 Å) que los otros hidrógenos.

Si se reemplaza un hidrógeno por un átomo más grande o por un grupo, se produce aglomeración, siendo ésta mayor entre átomos unidos por los tres enlaces axiales de un mismo lado de la molécula; la interacción resultante se denomina **interacción 1,3-diaxial**. Excepto para el hidrógeno, *un átomo o grupo determinado tiene más espacio en una posición ecuatorial que en una axial.*

Como ejemplo sencillo de la importancia de las interacciones 1,3-diaxiales, consideremos el metilciclohexano. Con el fin de estimar las estabilidades relativas de varias conformaciones para este compuesto, hay que centrar la atención en el metilo, puesto que es el sustituyente más grande del anillo y, en consecuencia, el que está más sometido a aglomeración. Hay dos conformaciones de silla posibles (véase Fig. 12.13), una con el —CH_3 en posición ecuatorial, y la otra, con el —CH_3 en axial. Como se indica en la figura 12.14, los



—CH_3 ecuatorial



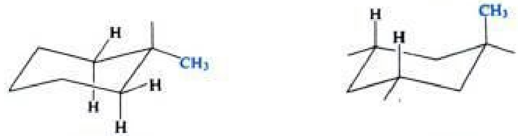
—CH_3 axial

Fig. 12.13 Conformaciones de silla del metilciclohexano.

dos hidrógenos axiales (del C-3 y C-5) se acercan al —CH_3 axial (del C-1) más de lo que se acerca cualquier hidrógeno al —CH_3 ecuatorial. Es de esperar que sea más estable la conformación ecuatorial, y lo es en unas 1.8 kcal. La mayoría de las moléculas (alrededor del 95 % a temperatura ambiente) están en la conformación con el metilo en posición ecuatorial libre de aglomeración.

Podemos apreciar que —CH_3 se *aleja* de sus vecinos más cercanos en posición ecuatorial: son los dos hidrógenos —uno axial y otro ecuatorial— de los carbonos adyacentes. Esto no se cumple para un —CH_3 en posición axial, puesto que está unido por un enlace *paralelo* a los que mantienen enlazados a sus vecinos más cercanos: los dos hidrógenos axiales.

El análisis conformacional no sólo puede explicar la mayor estabilidad de una conformación con respecto a la otra, sino que también suele informar de *cuánto más* estable es con un grado de exactitud aceptable. Hemos atribuido la diferencia energética de 1.8 kcal entre ambas conformaciones del metilciclohexano a interacciones 1,3-diaxiales entre un grupo



$—CH_3$ ecuatorial $\qquad$ $—CH_3$ axial

Fig. 12.14 Interacción 1,3-diaxial en el metilciclohexano. Un $—CH_3$ axial está más comprimido que un $—CH_3$ ecuatorial.

metilo y dos hidrógenos. Sobre esta base, si asignamos un valor de 0.9 kcal/mol a cada interacción 1,3-diaxial metilo-hidrógeno, nos encontramos que se pueden explicar bastante bien las diferencias de energía entre conformaciones de varios ciclohexanos con más de un grupo metilo.

Vemos que el valor de 0.9 kcal es prácticamente el mismo que habíamos asignado (Sec. 3.5) a una interacción *oblicua* en el *n*-butano; el examen de modelos nos muestra que esto no es accidental.

Construyamos un modelo de conformación del metilciclohexano con metilo axial. Si lo sujetamos de modo que podamos mirar a lo largo del enlace C(1)—C(2), vemos algo similar a lo siguiente, representado por una proyección de Newman:

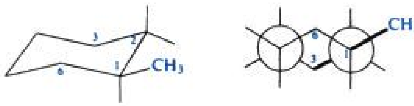


$—CH_3$ axial

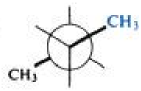
n-Butano
Oblicuo

El grupo metilo y el C-3 del anillo tienen las mismas ubicaciones relativas que los dos metilos de la conformación *oblicua* del *n*-butano (Sec. 3.5). Si luego miramos a lo largo del enlace C(1)—C(6), vemos un arreglo similar, pero con el C-5 ocupando el lugar del C-3.

Construyamos un modelo de conformación con metilo ecuatorial. Esta vez, si miramos a lo largo del enlace C(1)—C(2), vemos lo siguiente:



—CH_3 ecuatorial



Anti
n-Butano

En este caso, el metilo y el C-3 del anillo tienen las mismas posiciones relativas que los dos metilos de la conformación *anti* del *n*-butano; si miramos a lo largo del enlace C(1)—C(6), observamos al metilo y al C-5 en la relación *anti*.

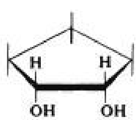
Así, por cada interacción 1,3-diaxial metilo-hidrógeno hay una del tipo «butano-*oblicua*» entre el grupo metilo y un átomo de carbono del anillo. Sin embargo, de estos dos enfoques resulta mucho más fácil encontrar las interacciones 1,3-diaxiales y tiene la ventaja de centrar nuestra atención en los tamaños de los grupos que se aglomeran cuando se estudian sustituyentes distintos del metilo.

Por consiguiente, en general resulta que (a) las conformaciones de silla son más estables que las retorcidas, y (b) las conformaciones de silla más estables son las que tienen los grupos más grandes en posiciones ecuatoriales. Hay excepciones a estas dos generalizaciones (que más tarde encontraremos en problemas), pero son comprensibles.

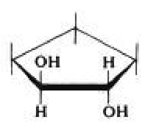
12.13 Estereoisomería de los compuestos cíclicos: isómeros *cis* y *trans*

Dejemos momentáneamente el análisis conformacional y estudiemos la isomería configuracional en los compuestos cíclicos.

Comencemos con la sustancia 1,2-ciclopentanodiol. Al construir modelos, apreciamos que se pueden ordenar los átomos de esta molécula como en I, con ambos hidroxilos ubicados debajo (o encima) del plano del anillo, y como en II, con un hidroxilo por debajo y el otro por encima del plano del anillo.



cis-1,2-Ciclopentanodiol

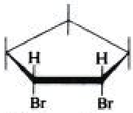


trans-1,2-Ciclopentanodiol

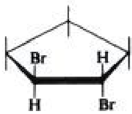
I y II no pueden superponerse, por lo que son isómeros. Sólo difieren en el modo de orientación espacial de sus átomos, de ahí que sean estereoisómeros. Ningún giro en torno a los enlaces puede interconvertir I y II, por ello no son isómeros conformacionales. Son

isómeros configuracionales; sólo son interconvertibles rompiendo enlaces, por tanto son aislables. No son imágenes especulares, por lo que son diastereómeros; en consecuencia, deben tener propiedades físicas distintas, como efectivamente las tienen estos dos dioles. La configuración I se designa *cis* y la II *trans*. (Compárense con los alquenos *cis* y *trans*, Sec. 7.6).

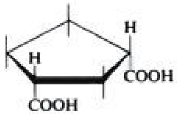
y para anillos distintos del ciclopentano. Algunos ejemplos de isómeros conocidos son:



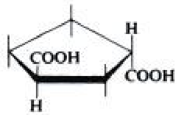
cis-1,2-Dibromociclopentano



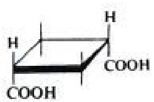
trans-1,2-Dibromociclopentano



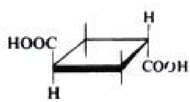
Acido *cis*-1,3-ciclopentanodicarboxílico



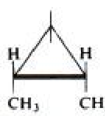
Acido *trans*-1,3-ciclopentanodicarboxílico



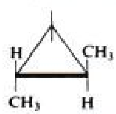
Acido *cis*-1,3-ciclobutanodicarboxílico



Acido *trans*-1,3-ciclobutanodicarboxílico



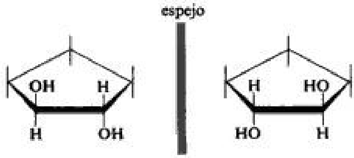
cis-1,2-Dimetilciclopropano



trans-1,2-Dimetilciclopropano

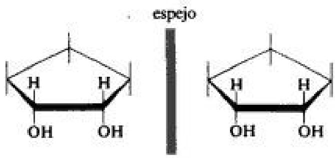
Si examinamos cuidadosamente los modelos del *cis*- y *trans*-1,2-ciclopentanodiol, descubriremos que cada compuesto contiene dos centros quirales. Sabemos (Sec. 4.18) que los compuestos con más de un centro quiral son a menudo, pero no siempre, quirales. ¿Son quirales estos dioles? Para examinar la posible quiralidad construimos, como siempre, un modelo de la molécula y otro de su imagen especular y probamos si son superponibles. Al

hacer esto para el *trans*-diol, observamos que los modelos correspondientes no son superponibles. El *trans*-diol es quiral, por lo que ambos modelos corresponden a enantiómeros. Además, comprobamos que los modelos no pueden interconvertirse por giros en torno a enlaces simples, pues representan isómeros configuracionales y no conformacionales; debe ser posible aislarlos —*resolverlos*— y, una vez aislados deben ser ópticamente activos.



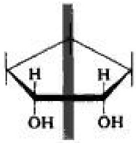
No superponibles
Enantiómeros: se pueden resolver
trans-1,2-Ciclopentanodiol

A continuación, estudiemos el *cis*-1,2-ciclopentanodiol, que también posee dos centros quirales. ¿Es también quiral? Esta vez resulta que el modelo de la molécula y el de su imagen especular *son* superponibles; a pesar de sus centros quirales, el *cis*-1,2-ciclopentanodiol no es quiral; no puede existir en dos formas enantiómeras, por lo que no puede ser ópticamente activo. Se trata de un compuesto *meso*.



Superponibles
Un compuesto meso
cis-1,2-Ciclopentanodiol

Podríamos haber reconocido a simple vista al *cis*-1,2-ciclopentanodiol como una estructura *meso*, puesto que una mitad de la molécula es la imagen especular de la otra (Sec. 4.18):



Un compuesto meso
cis-1,2-Ciclopentanodiol

Así, de los dos 1,2-ciclopentanodioles que pueden obtenerse por síntesis ordinaria, sólo uno puede separarse en enantiómeros, o sea, puede *resolverse*; necesariamente, éste debe ser

el diol *trans*. El otro es único, inactivo y no puede resolverse, por lo que debe tener la configuración *cis*.

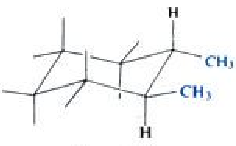
¿Qué relación existe entre el diol *cis meso* y cualquiera de los dioles *trans*- enantiómeros? Son *diastereómeros*, puesto que son estereoisómeros que no son enantiómeros.

12.14 Estereoisomería de compuestos cíclicos. Análisis conformacional

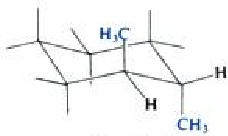
Hasta este punto hemos descrito las posiciones relativas de grupos en isómeros *cis* y *trans* en función de anillos planos: ambos se encuentran encima (o debajo) del plano del anillo, o bien un grupo se halla encima del plano anular, y el otro, debajo. Sin embargo, en vista de lo dicho acerca de los pliegues, debemos reconocer que se trata de un cuadro muy simplificado, incluso para anillos de cuatro y cinco miembros, siendo inexacto para anillos de seis átomos.

Apliquemos los métodos del análisis conformacional a la estereoquímica de los derivados del ciclohexano y, puesto que ya estamos algo familiarizados con las interacciones del grupo metilo, usemos como ejemplos los dimetilciclohexanos.

Si sólo consideramos las conformaciones de silla, por ser las más estables, podemos apreciar que una molécula determinada del *trans*-1,2-dimetilciclohexano, para estudiar nuestro primer ejemplo, puede existir en dos conformaciones (véase Fig. 12.15).



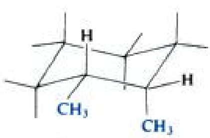
Diecuatorial



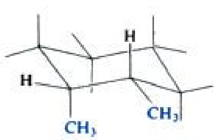
Diaxial

Fig. 12.15 Conformaciones de silla del *trans*-1,2-dimetilciclohexano.

En una de ellas, ambos grupos —CH_3 se encuentran en posiciones ecuatoriales, y en la otra, ambos —CH_3 están en posiciones axiales. Podemos apreciar que los dos —CH_3 del isómero *trans* no se encuentran necesariamente en lados opuestos del anillo: de hecho, la conformación más estable es la diecuatorial, debido a la menor aglomeración entre grupos —CH_3 e hidrógenos axiales del anillo (menor interacción 1,3-diaxial).



Ecuatorial-axial



Axial-ecuatorial

Fig. 12.16 Conformaciones de silla del *cis*-1,2-dimetilciclohexano.

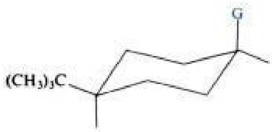
Una molécula de *cis*-1,2-dimetilciclohexano también puede existir en dos conformaciones (véase Fig. 12.16). En este caso, ambas son de igual estabilidad (son imágenes especulares), puesto que en cada una hay un grupo $—CH_3$ ecuatorial y uno axial.

En la conformación más estable del *trans*-1,2-dimetilciclohexano, ambos grupos $—CH_3$ ocupan posiciones ecuatoriales no impedidas. En una y otra conformación del *cis*-1,2-dimetilciclohexano, solamente un grupo $—CH_3$ puede ocupar una posición ecuatorial. No es de extrañar que el *trans*-1,2-dimetilciclohexano resulte más estable que el isómero *cis*.

Es interesante destacar que en la conformación más estable (diecuatorial) del isómero *trans* los grupos $—CH_3$ están separados a la misma distancia que en cualquiera de las conformaciones del isómero *cis*. Evidentemente, no es la repulsión entre los grupos $—CH_3$ la que da origen a la diferencia de estabilidad entre los isómeros *trans* y *cis* —como podría deducirse incorrectamente de las representaciones planas— sino a las interacciones 1,3-diaxiales (Sec. 12.12).

¿Cuánto más estable es el isómero *trans?* En el *cis*-1,2-dimetilciclohexano tenemos un grupo metilo axial, lo que significa dos interacciones 1,3-diaxiales metilo-hidrógeno: una con cada uno de los dos átomos de hidrógeno. [O, lo que es equivalente, hay dos interacciones butano-*oblicuas* (Sec. 12.12) entre los metilos y los átomos de carbono del anillo.] Además, hay una interacción butano-*oblicua* entre ambos grupos metilo. Considerando 0.9 kcal para cada interacción 1,3-diaxial metilo-hidrógeno o butano-*oblicua*, calculamos un total de 2.7 kcal de tensión de Van der Waals para el *cis*-1,2-dimetilciclohexano. En el isómero *trans* (diecuatorial) no hay interacciones 1,3-diaxiales metilo-hidrógeno, pero hay una butano-*oblicua* entre los grupos metilo, lo que confiere a la molécula una tensión de Van der Waals de 0.9 kcal. Restamos 0.9 kcal a 2.7 kcal y concluimos que el isómero *trans* debe ser 1.8 kcal más estable que el *cis*, en excelente concordancia con el valor de 1.87 kcal determinado experimentalmente.

El análisis conformacional de los derivados del ciclohexano con varios sustituyentes *diferentes* sigue la misma línea que los dimetilciclohexanos. Debemos tener presente que,



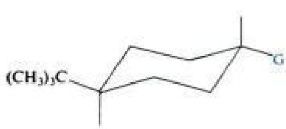
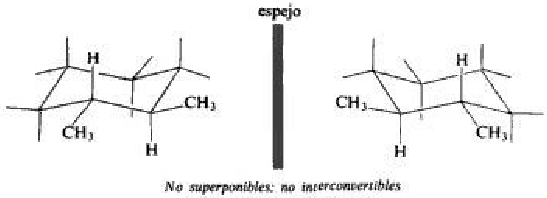


Fig. 12.17 Ciclohexanos diastereómeros con un grupo 4-*t*-butilo *cis* o *trans* con respecto a otro sustituyente, —G. En cada diastereómero el voluminoso grupo *t*-butilo ocupa una posición ecuatorial. (Compárese el tamaño del grupo *t*-butilo con el del bromo —un átomo bastante grande— en los modelos CPK.) El grupo *t*-butilo mantiene —G exclusivamente en la posición axial o en la ecuatorial, sin embargo, debido a la distancia, ejerce muy poco efecto electrónico sobre —G.

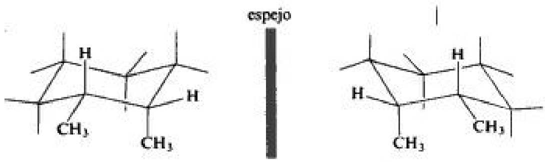
entre dos grupos, el mayor de ellos tiende a marcar la pauta. Debido a sus interacciones 1,3-diaxiales muy grandes (Problema 12.3, Sec. 12.12), el voluminoso grupo *t*-butilo es especialmente propenso a ocupar una posición ecuatorial. Si otros sustituyentes son considerablemente más pequeños que el *t*-butilo —como es el caso general—, la molécula queda virtualmente confinada en una sola conformación: la que tiene el grupo *t*-butilo ecuatorial (Fig. 12.17). Siguiendo una sugerencia del profesor Saul Winstein (Universidad de California, Los Angeles), se ha empleado mucho el *t*-butilo como grupo fijador, para poder estudiar las propiedades físicas y químicas asociadas a un sustituyente puramente axial o ecuatorial.

conformación diecuatorial más estable— y uno de su imagen especular. Nos damos cuenta de que no son superponibles, por lo que son enantiómeros. No son interconvertibles, por lo que son isómeros configuracionales. (Cuando cambiamos uno de éstos a la conformación de silla opuesta, no se convierte en su imagen especular, sino en una conformación diaxial.) En consecuencia, el *trans*-1,2-dimetilciclohexano debe ser susceptible de resolverse, al menos en principio, en sus enantiómeros (conformacionales), cada uno de los cuales debe ser ópticamente activo.



No superponibles; no interconvertibles
trans-1,2-Dimetilciclohexano
Una modificación racémica que puede resolverse

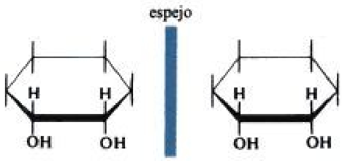
Construyamos luego un modelo del *cis*-1,2-dimetilciclohexano y uno de su imagen especular, que no son superponibles, por lo que son enantiómeros. Sin embargo, contrastando con lo dicho para el compuesto *trans*, estos modelos *son* interconvertibles, cambiando una conformación de silla por otra. Estos son enantiómeros conformacionales y, en consecuencia, deben interconvertirse demasiado rápidamente como para resolverlos y determinarles la actividad óptica, salvo quizás a temperaturas muy bajas.



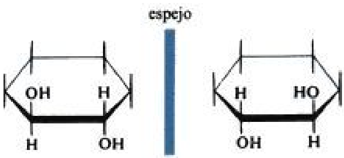
No superponibles; pero interconvertibles
cis-1,2-Dimetilciclohexano
Una modificación racémica que no puede resolverse

Hemos podido asignar configuraciones al *cis*- y *trans*-1,2-dimetilciclohexano, descubriendo cuál de los dos puede resolverse, tal como procedimos con el *cis*- y *trans*-1,2-ciclopentanodiol (Sec. 12.13). El *cis*-1,2-dimetilciclohexano no es literalmente un compuesto *meso*, sino una modificación racémica no susceptible de resolución, lo que resulta ser lo mismo para cualquier fin práctico.

Resumiendo, el 1,2-dimetilciclohexano existe como un par de diastereómeros (conformacionales): los isómeros *cis* y *trans*. El isómero *cis* existe como un par de enantiómeros conformacionales; el isómero *trans* existe como un par de enantiómeros conformacionales, cada uno de los cuales existe, a su vez, como dos diastereómeros conformacionales (axial-axial y ecuatorial-ecuatorial).



Superponibles
cis-1,2-Ciclohexanodiol



No superponibles
trans-1,2-Ciclohexanodiol

Debido a la fácil interconvertibilidad de las conformaciones de silla, es posible utilizar dibujos planos para predecir la estereoisomeria conformacional de los derivados del ciclohexano. Sin embargo, para comprender la verdadera geometría de tales moléculas y con ella el problema de la estabilidad, es preciso emplear modelos y fórmulas como las de las figuras 12.15 y 12.16.

12.15 Estereoquímica de la eliminación de compuestos alicíclicos

Anteriormente estudiamos la estereoisomería de los compuestos cíclicos y las estabilidades relativas de varios isómeros y conformaciones. Ahora aplicaremos lo que aprendimos y veremos cómo la naturaleza cíclica de estas moléculas puede a veces determinar *su forma de reaccionar*; es decir, veremos cómo pueden afectar a las estabilidades relativas de los estados de transición los factores que hemos analizado.

Como ejemplo, volvamos a la estereoquímica de la eliminación E2 (Sec. 9.7). Esta reacción, como vimos, es estereoselectiva e implica típicamente eliminación *anti*: en el estado de transición, el hidrógeno y el grupo saliente se encuentran en relación *anti*, no *oblicua* ni *eclipsada* (Fig. 12.18).

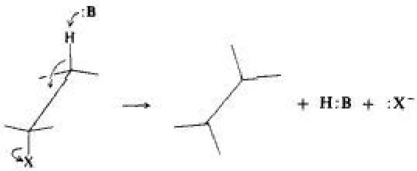


Fig. 12.18 Reacción E2 de halogenuros de alquilo: eliminación *anti*. En la relación *anti*, el hidrógeno y el grupo saliente, —X, están lo más separados posible.

La fuerte preferencia de los halogenuros de alquilo por la eliminación *anti* puede demostrarse estudiando los compuestos cíclicos. En anillos de ciclohexano, los sustituyentes 1,2 solamente pueden asumir la conformación *anti* si ocupan posiciones axiales, lo cual, a su vez, sólo es posible si ambos son *trans* entre sí (véase Fig. 12.19).

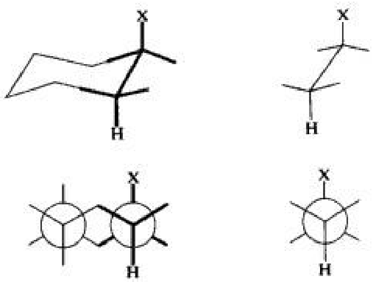
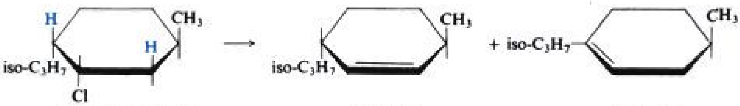


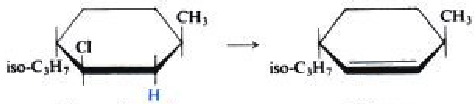
Fig. 12.19 Sólo los sustituyentes *trans*-1,2 pueden asumir la relación *anti*.

Consideremos un ejemplo específico: la eliminación E2 convierte al cloruro de neomentilo en una mezcla de 75 % de 3-menteno y 25 % de 2-menteno, aproximadamente lo esperado,

ya que el producto preferido —por ser el más sustituido— es 3-menteno. En cambio, y en contraste notable, la eliminación E2 convierte al diastereómero, el *cloruro de mentilo*, exclusivamente en el menos estable 2-menteno.



Cloruro de neomentilo — 2-Menteno *25 %* — 3-Menteno *75 %*



Cloruro de mentilo — 2-Menteno *Unico producto*

¿Cómo podemos justificar un comportamiento tan diferente? En el cloruro de neomentilo hay, a cada lado del cloro, un hidrógeno que es *trans* con respecto al cloro y pueden adoptar una conformación *anti* con respecto al cloro. Luego se *puede* eliminar cualquiera de los hidrógenos, y la proporción de productos se determina del modo usual, según las estabilidades relativas de los alquenos que se forman. En cambio, en el cloruro de mentilo hay sólo un hidrógeno *trans* con respecto al cloro, y es el único que se elimina, a pesar de generarse el alqueno menos estable.

Las reacciones E2 también pueden proceder por eliminación *syn*: en el estado de transición, el hidrógeno y el grupo saliente se hallan en relación *eclipsada* (u *oblicua*). Aunque poco común en halogenuros de alquilo, suele observarse eliminación *syn* para sales cuaternarias de amonio (Sec. 27.6) y a veces para sulfonatos de alquilo. El estado de transición más estable parece ser, por razones electrónicas, aquel en el cual el hidrógeno y el grupo saliente son *periplanares* (en un mismo plano) para permitir el solapamiento de orbitales *p* incipientes en el doble enlace parcialmente formado. De las dos eliminaciones periplanares, probablemente sea más fácil la *anti* que la *syn* en igualdad de condiciones; sin embargo, varios factores pueden desviar la estereoquímica en uno u otro sentido. Intervienen efectos conformacionales y el grado de carácter carbaniónico; la estereoquímica se ve afectada por la fuerza de la base y su tamaño, y por el volumen del grupo saliente. Los sistemas anulares presentan situaciones especiales: en los ciclohexanos, es difícil que sustituyentes *cis*-1,2 se hagan *syn*-periplanares, pero es fácil en los ciclopentanos.

12.16 Carbenos. Metileno. Cicloadición

En la sección 12.4 vimos que el método más importante para obtener compuestos cíclicos es mediante la clase de reacción llamada *cicloadición*. Al mismo tiempo que estudiamos un tipo de cicloadición conoceremos una clase de reactivos muy poco comunes.

Vimos que la diferencia entre miembros sucesivos de una serie homóloga es la unidad CH_2, o *metileno*. Pero el metileno es algo más que la elaboración mental de compuestos: es una molécula real, y su química y la de sus derivados, los **carbenos**, ha llegado a ser uno de los campos más estimulantes y fructíferos de la investigación orgánica.

Se genera metileno en la fotólisis del *diazometano*, CH_2N_2, o de la *cetena* $CH_2{=}C{=}O$. (Obsérvese que los materiales de partida y los subproductos, nitrógeno y monóxido de carbono, son pares de moléculas *isoelectrónicas*; es decir, son moléculas con el mismo número de electrones de valencia.)

$$\underset{\text{Diazometano}}{CH_2{=}\overset{+}{N}{=}\overset{-}{N}} \xrightarrow{\text{luz ultravioleta}} \underset{\text{Metileno}}{CH_2} + N_2$$

$$\underset{\text{Cetena}}{CH_2{=}C{=}O} \xrightarrow{\text{luz ultravioleta}} \underset{\text{Metileno}}{CH_2} + CO$$

El metileno es una molécula sumamente reactiva y se propuso en los años de la década de 1930 para explicar el hecho de que algo formado en las reacciones descritas pueda eliminar ciertos espejos metálicos (compárese con Problema 15, Cap. 2). Su existencia quedó definitivamente establecida en 1959 por estudios espectroscópicos.

Estas investigaciones revelaron que el metileno no sólo existe, sino que, además, existe en dos formas distintas (dos estados de espín diferentes), que se conocen generalmente por

Fi CH_2,
realizada por *Pato Donald.* (Tal como fue descubierta por los profesores P. P. Gaspar y G. S. Hammond, del Instituto Tecnológico de California.)

sus designaciones espectroscópicas: metileno *singulete*, en el cual los electrones no compartidos se encuentran apareados:

$$CH_2: \qquad \begin{matrix} H \\ H{:}\ddot{C}{:} \end{matrix}$$

Metileno singulete
Electrones no compartidos apareados

y metileno *triplete*, con los electrones no compartidos no apareados.

$$\cdot CH_2 \cdot \qquad H{:}\dot{\underset{\cdot}{C}}{:}H$$

Metileno triplete
Electrones no compartidos no apareados: un dirradical

En consecuencia, el metileno triplete es un radical libre, de hecho es un *di*rradical. Como resultado de la diferencia en la configuración electrónica, ambas moléculas difieren en forma y propiedades químicas. La forma menos estable es el metileno singulete y es la que, a menudo, se genera primero en la fotólisis inicial.

Las propiedades químicas precisas observadas dependen de la forma de metileno que esté reaccionando, y ésta, a su vez, de las condiciones experimentales. En fase líquida, el metileno singulete, formado primero, reacciona velozmente con las abundantes moléculas de disolvente antes de perder energía. En fase gaseosa —especialmente en presencia de un gas inerte, como nitrógeno o argón—, el metileno singulete pierde energía por colisiones, convirtiéndose en metileno triplete, que ahora reacciona.

Cuando se genera metileno en presencia de alquenos, se obtienen ciclopropanos. Por ejemplo:

$$\underset{\text{2-Buteno}}{CH_3CH{=}CHCH_3} + \underset{\text{Diazometano}}{CH_2N_2} \xrightarrow{\text{luz}} \underset{\text{1,2-Dimetilciclopropano}}{CH_3CH{-}CHCH_3} + N_2$$

$$\quad CH_2$$

Este es un ejemplo de la reacción más importante del metileno y otros carbenos: *la adición al doble enlace carbono-carbono*. Este tipo particular de adición, en la que se genera un anillo, se denomina **cicloadición**. En sus diversas formas (Secs. 31.8 y 33.9), la cicloadición proporciona la vía más importante para generar anillos de varios tamaños.

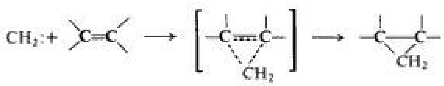


Cicloadición

La característica más notable de la adición del metileno es que puede ocurrir con dos tipos diferentes de estereoquímica. Por ejemplo, la fotólisis del diazometano en *cis*-2-buteno líquido sólo da *cis*-1,2-dimetilciclopropano, y en *trans*-2-buteno líquido, *trans*-1,2-dimetilciclopropano. En estos casos, la adición es estereoselectiva, estereoespecífica y *syn*. La fotólisis del diazometano en 2-buteno gaseoso —*cis* o *trans*— da 1,2-dimetilciclopropanos *cis* y *trans*. Aquí, la adición no es estereoselectiva ni estereoespecífica.

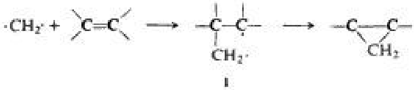
Parece no haber duda de que la siguiente interpretación de P. S. Skell (Universidad del Estado de Pensilvania) es correcta a grandes rasgos.

El metileno **singulete** experimenta *adición estereoselectiva*. Aunque neutro, el metileno singulete es deficiente en electrones, por lo que es *electrofílico*; como otros electrófilos, puede encontrar electrones en el doble enlace carbono-carbono. La estereoquímica sugiere fuertemente que la unión es simultánea a ambos carbonos del doble enlace. La reacción implica un solapamiento de la nube π del alqueno con el orbital p vacío del carbeno. La densidad electrónica fluye hacia este orbital vacío, haciéndose relativamente positivos los carbonos alquénicos en el estado de transición. Sustituyentes que liberan electrones encontrados en el alqueno dispersan esta carga en desarrollo, estabilizan el estado de transición y aceleran la reacción. El esquema de reactividades de los alquenos es similar al observado en la adición de halógenos, otra reacción que, como hemos descrito, involucra la unión simultánea del electrófilo a ambos carbonos del alqueno.



Metileno singulete
Adición electrofílica estereoselectiva

El metileno **triplete** sufre la *adición no estereoselectiva*. Es un dirradical, por lo que se adiciona con un mecanismo de dos etapas del tipo de *radical libre*; en realidad es una adición seguida de una combinación. El dirradical intermediario I persiste el tiempo suficiente para permitir el giro en torno al enlace carbono-carbono central, por lo que se forman ambos productos: *cis* y *trans*. (***Problema***: Usando el criterio aplicado en la Sec. 9.6, compruebe si es así.)



I

Metileno triplete
Adición de radicales libres, no estereoselectiva

Aparte de la adición, el metileno da otra reacción que, literalmente, pertenece a un tipo único: *inserción*.



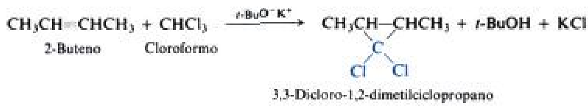
Inserción

El metileno puede *insertarse a sí mismo* en cualquier enlace carbono-hidrógeno de la mayoría de las

12.17 Adición de carbenos sustituidos. Eliminación 1,1

La adición de carbenos a alquenos se utiliza principalmente para la síntesis de ciclopropanos. Para este propósito, raras veces se usa el metileno, sino más bien diversos carbenos sustituidos, que se generan a menudo por métodos diferentes de las reacciones fotoquímicas descritas en la sección anterior.

Un método corriente para obtener ciclopropanos se ilustra con la reacción del 2-buteno con cloroformo, en presencia de *t*-butóxido de potasio:



Los diclorociclopropanos así obtenidos pueden reducirse a hidrocarburos (Sec. 5.8) o hidrolizarse a *cetonas*, punto de partida para muchas síntesis (Cap. 21).

También aquí la reacción comprende un compuesto de carbono divalente, que es un derivado del metileno: el *diclorocarbeno*, $:CCl_2$. Este se genera en dos pasos, iniciados por el ataque de una base muy fuerte, el ion *t*-butóxido, al cloroformo, y luego se añade al alqueno.

(1) $$t\text{-BuO:}^- + \text{H:CCl}_3 \rightleftharpoons \text{:CCl}_3^- + t\text{-BuO:H}$$

(2) $$\text{:CCl}_3^- \longrightarrow \underset{\text{Diclorocarbeno}}{\text{:CCl}_2} + \text{Cl}^-$$

(3)



Debido a la presencia de los átomos de halógeno, se cree que la forma más estable del diclorocarbeno es la de singulete, con sus electrones apareados, y que es ésta la que se adiciona al doble enlace. (La estabilización por los átomos de halógeno es probablemente una razón de que los diclorocarbenos generalmente no experimenten la reacción de inserción, tan característica del metileno singulete no sustituido.)

Al igual que la del metileno singulete, la adición de los diclorocarbenos es *estereoselectiva*, *estereoespecífica* y *syn*.

En la deshidrohalogenación de los halogenuros de alquilo (Sec. 7.12) se estudió una reacción en la que se eliminan un hidrógeno y un ion halogenuro de una molécula por medio de una base; se pierden —H y —X de los carbonos adyacentes, por lo que el proceso se denomina *eliminación 1,2* (o *eliminación β*). En la generación del carbeno, descrita aquí, —H y —X se eliminan del mismo carbono, por lo que la reacción se llama *eliminación 1,1* (o *eliminación α*). (Más adelante, Sec. 28.12, veremos algunas de las pruebas para el mecanismo de la eliminación 1,1 que se ilustra aquí.)



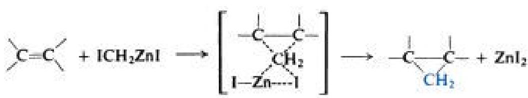
Eliminación 1,2



Eliminación 1,1

Hay muchos modos de generar lo que parecen ser carbenos. Pero al menos en algunos casos parece seguro que el intermediario no es un carbeno *libre*, sino un reactivo *carbenoide* (semejante a un carbeno) que transfiere un carbeno directamente a un doble enlace. En la utilísima reacción de Simmons-Smith, por ejemplo (H. E. Simmons y R. D. Smith, de la Du Pont Company), el carbenoide es un compuesto organometálico del cinc que transfiere metileno estereoselectivamente (y sin la competencia de la inserción) al doble enlace.

$$CH_2I_2 + Zn(Cu) \longrightarrow ICH_2ZnI$$



12.18 Análisis de los hidrocarburos alicíclicos

Un ciclopropano se disuelve con facilidad en ácido sulfúrico concentrado, pareciéndose en esto a los alquenos y alquinos. Sin embargo, puede distinguirse de estos hidrocarburos no saturados por el hecho de que no es oxidado por el permanganato diluido, frío y neutro.

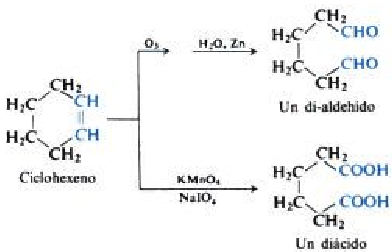
Otros hidrocarburos alicíclicos tienen el mismo tipo de propiedades que sus análogos de cadena abierta, caracterizándose del mismo modo: los cicloalcanos, por su falta de reactividad general, y los cicloalquenos y cicloalquinos, por su respuesta a las pruebas de insatura-

ción (bromo en tetracloruro de carbono y permanganato acuoso). El hecho de que se está trabajando con un hidrocarburo cíclico se comprueba por la fórmula molecular y por los productos de la degradación.

Las propiedades del ciclohexano, por ejemplo, indican claramente que es un alcano; sin embargo, el análisis por combustión y la determinación del peso molecular demuestran que su fórmula molecular es C_6H_{12}. Solamente una estructura cíclica (aunque no necesariamente un anillo de seis miembros) es concordante con estos datos.

En forma similar, la absorción de un solo mol de hidrógeno indica que el ciclohexeno contiene solamente un doble enlace carbono-carbono, aunque su fórmula molecular es C_6H_{10}, que para un compuesto de cadena abierta correspondería a dos dobles enlaces carbono-

Los productos de la ruptura de los cicloalquenos y cicloalquinos también revelan la estructura cíclica. Por ejemplo, la ozonólisis del ciclohexeno no rompe la molécula para formar dos aldehídos de menor número de carbonos, sino que forma un solo compuesto de seis carbonos con *dos* grupos aldehído.



(El análisis de hidrocarburos alifáticos cíclicos por espectroscopia será tratado en las Secs. 16.18 y 16.19.)

PROBLEMAS

1. Escríbanse fórmulas estructurales de:

(a) metilciclopentano
(b) 1-metilciclohexeno
(c) 3-metilciclopenteno
(d) *trans*-1,3-diclorociclobutano
(e) *cis*-1-bromo-2-metilciclopentano
(f) ciclohexilciclohexano
(g) ciclopentilacetileno
(h) 4-cloro-1,1-dimetilcicloheptano
(i) biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno
(j) 1-clorobiciclo[2.2.2]octano

2. Dénse las estructuras y los nombres de los productos orgánicos principales de cada una de las reacciones siguientes:

(a) ciclopropano + Cl_2, $FeCl_3$
(b) ciclopropano + Cl_2(300 °C)
(c) ciclopropano + H_2SO_4 conc.
(d) ciclopentano + Cl_2, $FeCl_3$
(e) ciclopentano + Cl_2 (300 °C)
(f) ciclopentano + H_2SO_4 conc.
(g) ciclopenteno + Br_2/CCl_4
(h) ciclopenteno + Br_2 (300 °C)
(i) 1-metilciclohexeno + HCl
(j) 1-metilciclohexeno + Br_2 (ac)
(k) 1-metilciclohexeno + HBr (peróxidos)
(l) 1,3-ciclohexadieno + HCl
(m) ciclopentanol + H_2SO_4 (calor)
(n) bromociclohexano + KOH (alc.)
(o) ciclopenteno + $KMnO_4$ frío
(p) ciclopenteno + HCO_2OH
(q) ciclopenteno + $KMnO_4$ caliente
(r) ciclopenteno + NBS
(s) 3-bromociclopenteno + KOH (caliente)
(t) 1,4-ciclohexanodiol + H_2SO_4 (caliente)
(u) ciclohexeno + $H_2SO_4 \longrightarrow C_{12}H_{20}$
(v) ciclopenteno + $CHCl_3$ + *t*-BuOK
(w) ciclopenteno + CH_2I_2 + Zn(Cu)
(x) clorociclopentano + $(C_2H_5)_2CuLi$
(y) 1-metilciclopenteno + H_2SO_4 conc. frío
(z) 3-metilciclopenteno + O_3, luego H_2O/Zn

3. Empezando con ciclohexanol, desarróllense todos los pasos para la síntesis en laboratorio de cada uno de los siguientes compuestos:

(a) ciclohexeno
(b) ciclohexano
(c) *trans*-1,2-dibromociclohexano
(d) *cis*-1,2-ciclohexanodiol
(e) *trans*-1,2-ciclohexanodiol
(f) $OHC(CH_2)_4CHO$
(g) ácido adípico $HOOC(CH_2)_4COOH$
(h) bromociclohexano
(i) 2-clorociclohexanol
(j) 3-bromociclohexeno
(k) 1,3-ciclohexadieno
(l) ciclohexilciclohexano
(m) *norcarano*, biciclo[4.1.0]heptano

4. Dénse las estructuras de todos los isómeros de los compuestos siguientes. Para derivados del ciclohexano serán suficientes aquí las fórmulas planas (Sec. 12.14). Márquense pares de enantiómeros y compuestos *meso*.

(a) diclorociclopropanos
(b) diclorociclobutanos
(c) diclociclopentanos
(d) diclorociclohexanos
(e) cloro-1,1-dimetilciclohexanos
(f) 1,3,5-triclorociclohexanos

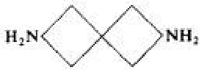
(g) Existen varios 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexanos estereoisómeros. Sin intentar dibujarlos todos, indíquese la estructura del isómero más estable y muéstrese su conformación preferida.

5. (a) Se puede preparar el ácido 2,5-dimetil-1,1-ciclopentanodicarboxílico (I) en forma de dos sustancias ópticamente inactivas (A y B) de puntos de fusión distintos. Dibújense sus estructuras. (b) Por calentamiento, A da dos ácidos 2,5-dimetilciclopentanocarboxílicos (II) y B produce solamente uno. Asígnense estructuras a A y B.

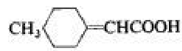


I II

6. (a) Los compuestos siguientes pueden resolverse en enantiómeros ópticamente activos.



3,3'-Diaminoespiro[3.3]heptano



Acido 4-metilciclohexilidenacético

Explíquese esto empleando modelos y escribiendo luego fórmulas tridimensionales. Márquese el centro quiral en cada compuesto.

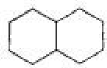
(b) La adición de bromo al ácido 4-metilciclohexilidenacético produce dos bromuros ópticamente activos. Suponiendo una configuración determinada para la materia inicial, dibújense fórmulas estereoquímicas para los productos.

7. (a) El *trans*-1,2-dimetilciclohexano existe en aproximadamente un 99 % en la conformación diecuatorial. Por otra parte, el *trans*-1,2-dibromociclohexano (o el *trans*-1,2-diclorociclohexano) existe casi por igual en las conformaciones diecuatorial y diaxial; además, la fracción de la conformación diaxial decrece al crecer la polaridad del disolvente. ¿Cómo se explica el contraste entre el compuesto dimetilado y el dibromado (o diclorado)? (*Indicación*: Véase Cap. 4, Problema 11.)

(b) Si se somete el *trans*-3-*cis*-4-dibromo-*t*-butilciclohexano a un calentamiento prolongado, se convierte en una mezcla de equilibrio (alrededor de 50:50) de sí mismo y un diastereómero. ¿Cuál podrá ser el diastereómero? ¿Cómo se explica la estabilidad aproximadamente igual de estos dos diastereómeros? [Aquí, como en (c), considérese como la conformación más estable para cada diastereómero la que tenga el grupo *t*-butilo en una posición ecuatorial.]

(c) Hay otros dos 3,4-dibromo-*t*-butilciclohexanos diastereómeros. ¿Cuáles son? ¿Cómo se explica que ninguno de ellos esté presente en cantidad apreciable en la mezcla de equilibrio?

8. El compuesto *decalina*, $C_{10}H_{18}$, consta de dos anillos fusionados de ciclohexano:

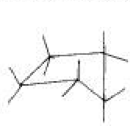


Decalina

(a) Empleando modelos, demuéstrese que puede haber dos decalinas, *cis* y *trans*. (b) ¿Cuántas conformaciones diferentes, libres de tensión angular, son posibles para la *cis*-decalina? ¿Para la *trans*-decalina? (c) ¿Cuál es la conformación más estable para la *cis*-decalina? ¿De la *trans*-decalina? (d) Explíquese porqué la *trans*-decalina es más estable que la *cis*-decalina. (*Indicación*: Considérese cada anillo por separado. ¿Cuáles son los sustituyentes más grandes en cada anillo?) (e) La diferencia en estabilidad entre la *cis*- y la *trans*-decalina es de unas 2 kcal/mol; la conversión de una en otra sólo es posible en condiciones muy severas. Las formas de silla y bote retorcido del ciclohexano, por otra parte, difieren en estabilidad en unas 6 kcal/mol, sin embargo se interconvierten con facilidad a temperatura ambiente. ¿Cómo se explica este contraste? Trácense curvas de energía para ilustrar la respuesta.

9. Allinger (Problema 12.8) encontró que la diferencia energética entre *cis*- y *trans*-1,3-di-*t*-butilciclohexano es de 5.9 kcal/mol y consideró que este valor representa la diferencia energética entre las formas de silla y bote retorcido del ciclohexano. Defiéndase la posición de Allinger.

10. Se ha sugerido que el anillo de ciertos ciclopentanos sustituidos existe preferentemente en la forma de «sobre»:

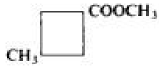


Empleando modelos, sugiérase una posible explicación para cada uno de los hechos siguientes:

(a) La unión de un grupo metilo al muy tenso anillo del ciclopentano eleva muy poco más el calor de combustión que la unión de un grupo metilo al anillo del ciclohexano libre de tensión. (*Indicación*: ¿Dónde se halla el grupo metilo en la forma de «sobre»?)

(b) De los 1,2-dimetilciclopentanos, el isómero *trans* es más estable que el *cis*. Por otra parte, de los 1,3-dimetilciclopentanos, el isómero *cis* es más estable que el *trans*.

(c) El isómero *cis* del 3-metilciclobutanocarboxilato de metilo



es más estable que el isómero *trans*.

11. Dispónganse los compuestos de cada apartado por orden de reactividad hacia la reacción que se indica:

(a) bromociclohexano, 1-bromo-1-metilciclohexano, (bromometil)ciclohexano, hacia un desplazamiento S_N2

(b) los compuestos de (a) hacia un desplazamiento S_N1

(c) 5-bromo-1,3-ciclohexadieno, bromociclohexano, 3-bromociclohexeno, 1-bromociclohexeno, hacia la deshidrohalogenación por una base fuerte.

(d) *cis* y *trans*-2-bromo-1-metilciclohexano hacia la deshidrohalogenación por una base fuerte.

12. Se realizan las siguientes reacciones y los productos se separan cuidadosamente por destilación, recristalización o cromatografía. Indíquense cuántas fracciones se obtendrán en cada reacción. Dibújese una fórmula estereoquímica para el o los compuestos contenidos en cada fracción. Indíquese si cada fracción, tal como se obtiene, será ópticamente activa o inactiva.

(a) (*R*)-3-hidroxiciclohexeno + $KMnO_4$ ⟶ $C_6H_{12}O_3$

(b) (*R*)-3-hidroxiciclohexeno + HCO_3OH ⟶ $C_6H_{12}O_3$

(c) (*S,S*)-1,2-diclorociclopropano + Cl_2 (300 °C) ⟶ $C_3H_3Cl_3$

(d) 4-metilciclohexeno *racémico* + Br_2/CCl_4

(e) *trans*-4-metil-1-bromociclohexano + OH^- (segundo orden) ⟶ $C_7H_{14}O + C_7H_{12}$

13. Cuando se calienta con ácido, el *trans*-2-metilciclopentanol da principalmente 1-metilciclopenteno. Cuando el mismo alcohol se trata con cloruro de tosilo,

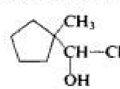
$$R{-}O{-}H + Ts{-}Cl \longrightarrow R{-}O{-}Ts + HCl$$

y el producto se trata con *t*-butóxido de potasio, el único alqueno que se obtiene es el 3-metilciclohexeno. Explíquese detalladamente el resultado contrario entre estas dos rutas sintéticas.

14. Desarróllese la secuencia de pasos que explique mejor los siguientes hechos:

(a) 2,2-dimetilciclohexanol $\xrightarrow{H^+}$ 1,2-dimetilciclohexeno + + 1-isopropilciclopenteno. (*Indicación*: Utilícense modelos.)

(b) 3-ciclobutil-3-pentanol $\xrightarrow{H^+}$ 1,2-dietilciclopenteno

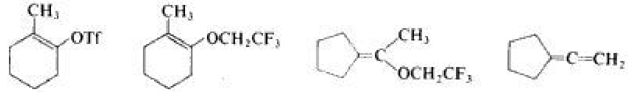
(c) 

$\xrightarrow{H^+}$ 1,2-dimetilciclohexeno

(d) 

Triflato de ciclohexen-1-ilo   Ciclohexanona

15. Al tratar el triflato III con CF_3CH_2OH no sólo se obtiene IV, sino también V y VI. (a) ¿Cómo se explica la formación de V? (b) ¿La formación de VI?



III IV V VI

16. Cuando el cloruro de neomentilo sufre eliminación E_2, el 2-menteno corresponde a la cuarta parte del producto (Sec. 12.15). Puesto que el cloruro de mentilo *sólo* puede dar 2-menteno, podría pensarse que reaccionaría a un cuarto de la velocidad del cloruro de neomentilo. En realidad, reacciona a sólo 1/200 de la velocidad del cloruro de neomentilo, sólo 1/50 de lo esperado. ¿Cómo se explica esta eliminación inusualmente lenta del cloruro de neomentilo? (*Indicación*: Utilícense modelos.)

17. El tosilato de *cis*-4-*t*-butilciclohexilo reacciona rápidamente con NaOEt en EtOH para dar 4-*t*-butilciclohexeno; la velocidad de reacción es proporcional a la concentración del tosilato y del ion etóxido. En condiciones similares, el tosilato de *trans*-4-*t*-butilciclohexilo reacciona lentamente para dar el alqueno (más 4-*t*-butilciclohexil etil éter); la velocidad de reacción depende sólo de la concentración del tosilato. ¿Cómo se explican estas observaciones?

18. Cuando el 1-bromociclohexeno (bromo común) se deja reaccionar con Br_2 radiactivo y el tribromuro resultante se trata con ion yoduro, se obtiene 1-bromociclohexeno conteniendo menos del 0.3 % de bromo radiactivo. Explíquese con detalle (*Indicación*: Véase Problema 11, Cap. 9.)

19. Desarróllense todos los pasos para una posible síntesis de laboratorio de cada uno de los siguientes compuestos, partiendo de acetileno, cloroformo, diyodometano y alcoholes de cuatro carbonos o menos, utilizando cualquier reactivo inorgánico que se necesite.

(a) *cis*-1,2-dimetilciclopropano
(b) *trans*-1,2-dimetilciclopropano
(c) *cis*-1,2-di(*n*-propil)ciclopropano
(d) *trans*-1,1-dicloro-2-etil-3-metilciclopropano

20. Descríbanse pruebas químicas sencillas que permitan distinguir entre:

(a) ciclopropano y propano
(b) ciclopropano y propileno
(c) 1,2-dimetilciclopropano y ciclopentano
(d) ciclobutano y 1-buteno
(e) ciclopentano y 1-penteno
(f) ciclopentano y ciclopenteno
(g) ciclohexanol y *n*-butilciclohexano
(h) 1,2-dimetilciclopenteno y ciclopentanol
(i) ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexanol y bromociclohexano

Dígase exactamente lo que se *haría* y *observaría*.

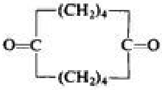
21. ¿Cuántos anillos contiene cada uno de los siguientes compuestos?
(a) *Canfano*, $C_{10}H_{18}$, un terpeno relacionado con el alcanfor, no adiciona hidrógeno. (b) *Colestano*, $C_{27}H_{48}$, un esteroide con la misma estructura de anillos que el colesterol, la cortisona y las hormonas sexuales, no adiciona hidrógeno. (c) *β-Felandreno*, $C_{10}H_{16}$, un terpeno, reacciona con bromo para formar $C_{10}H_{16}Br_4$ (d) *Ergocalciferol* (llamado «vitamina D_2»), $C_{28}H_{44}O$, un alcohol, por hidrogenación catalítica da $C_{28}H_{52}O$. (e) ¿Cuántos dobles enlaces contiene el ergocalciferol?

22. Basándose en los resultados de la hidrogenación catalítica, ¿cuántos anillos contiene cada uno de los siguientes hidrocarburos aromáticos?

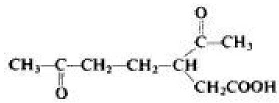
(a) *benceno* (C_6H_6) $\longrightarrow$ C_6H_{12}
(b) *naftaleno* ($C_{10}H_8$) $\longrightarrow$ $C_{10}H_{18}$
(c) *tolueno* (C_7H_8) $\longrightarrow$ C_7H_{14}
(d) *antraceno* ($C_{14}H_{10}$) $\longrightarrow$ $C_{14}H_{24}$
(e) *fenantreno* ($C_{14}H_{10}$) $\longrightarrow$ $C_{14}H_{24}$
(f) *3,4-benzopireno* ($C_{20}H_{12}$) $\longrightarrow$ $C_{20}H_{32}$
(g) *criseno* ($C_{18}H_{12}$) $\longrightarrow$ $C_{18}H_{30}$

(Verifíquense las respuestas utilizando el índice.)

23. (a) Un hidrocarburo de fórmula $C_{10}H_{16}$ sólo absorbe un mol de hidrógeno al ser hidrogenado. ¿Cuántos anillos contiene? (b) Por ozonólisis da 1,6-ciclodecanodiona (VII). ¿Cuál es el hidrocarburo?



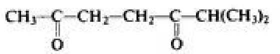
VII



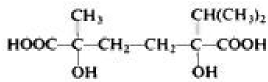
VIII

24. El *limoneno*, $C_{10}H_{16}$, un terpeno que se encuentra en las cáscaras de naranjas, limones y toronjas, sólo absorbe dos moles de hidrógeno para dar *p-mentano*, $C_{10}H_{20}$. La oxidación con permanganato convierte el limoneno en VIII. (a) ¿Cuántos anillos tiene el limoneno, si los tiene? (b) ¿Qué estructuras concuerdan con el producto de la oxidación? (c) Basados en la regla isoprénica, ¿cuál es la estructura más probable para el limoneno? ¿Para el *p*-mentano? (d) La adición de un mol de H_2O convierte el limoneno en un alcohol. ¿Cuáles serán las estructuras más probables para este alcohol? (e) La adición de dos moles de H_2O al limoneno da *hidrato de terpina*. ¿Cuál es la estructura más probable para el hidrato de terpina?

25. El *α-terpineno*, $C_{10}H_{16}$, un terpeno que se encuentra en el aceite de cilantro, sólo absorbe dos moles de hidrógeno para dar *p-mentano*, $C_{10}H_{20}$. La ozonólisis del α-terpineno da IX; la ruptura con permanganato genera X.



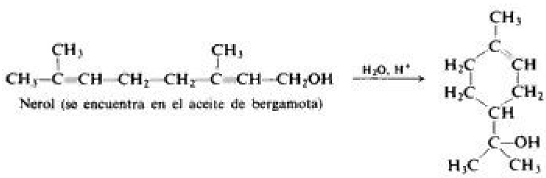
IX



X

(a) ¿Cuántos anillos, de haberlos, tiene el α-terpineno? (b) Basados en los productos de la ruptura IX y X, y en la regla isoprénica, ¿cuál es la estructura más probable para el α-terpineno? (c) ¿Cómo se explica la presencia de lo. grupos —OH en X?

26. Utilizando sólo la química estudiada hasta ahora, ¿puede sugerirse un mecanismo para la conversión del *nerol* ($C_{10}H_{18}O$) en α-terpineol ($C_{10}H_{18}O$) en presencia de H_2SO_4 diluido?



Nerol (se encuentra en el aceite de bergamota)

α-Terpineol

Aromaticidad

Benceno

13.1 Compuestos alifáticos y aromáticos

Los químicos han considerado útil dividir todos los compuestos orgánicos en dos grandes clases: compuestos **alifáticos** y compuestos **aromáticos**. Los significados originales de las palabras «alifático» *(graso)* y «aromático» *(fragante)* han dejado de tener sentido.

Los compuestos alifáticos son los de cadena abierta y los cíclicos que se les asemejan. A excepción de la aparición ocasional de un grupo fenilo (C_6H_5), las partes de hidrocarburo de los compuestos estudiados hasta ahora han sido alifáticas.

Los **compuestos aromáticos** *son el benceno y los compuestos de comportamiento químico similar*. Las propiedades aromáticas son las que distinguen al benceno de los hidrocarburos alifáticos. La molécula bencénica es un *anillo* de un tipo muy especial. Hay ciertos compuestos —también anulares— que parecen diferir estructuralmente del benceno y sin embargo se comportan de forma similar. Resulta que estos otros compuestos se precen estructuralmente al benceno —en su estructura electrónica básica—, por lo que también son aromáticos.

Los hidrocarburos alifáticos —alcanos, alquenos, alquinos y sus análogos cíclicos— reaccionan principalmente por adición y sustitución por radicales libres: la primera ocurre en los enlaces múltiples; la segunda, en otros puntos de la cadena alifática. Vimos que estas mismas reacciones suceden en las partes hidrocarbonadas de otros compuestos alifáticos. La reactividad de estas partes se ve afectada por la presencia de otros grupos funcionales, y la reactividad de estos últimos, por la presencia de la parte de hidrocarburo.

En cambio, veremos que *los hidrocarburos aromáticos se caracterizan por su tendencia a la sustitución heterolítica.* Además, estas mismas reacciones de sustitución son características de

anillos aromáticos dondequiera que aparezcan, independientemente de los otros grupos funcionales que la molécula pudiera contener. Estos últimos afectan a la reactividad de los anillos aromáticos, y viceversa.

En este capítulo examinaremos la cualidad fundamental de la *aromaticidad*: cómo difieren en comportamiento los compuestos aromáticos de los alifáticos, y qué hay en sus estructuras que los hace diferentes. En el capítulo 14 veremos cómo se realizan estas reacciones aromáticas características, y cómo se ven afectadas por los sustituyentes que se encuentran en el anillo aromático. En el capítulo 15 tomaremos un punto de vista opuesto y analizaremos los notables efectos que ejercen los anillos aromáticos, actuando como sustituyentes, sobre reacciones que ocurren en otras partes de la molécula.

En el resto del libro actuaremos como químicos orgánicos y examinaremos las moléculas alifáticas y aromáticas según aparezcan, o, como sucede corrientemente, *las dos* moléculas, alifáticas y aromáticas. Es importante no atribuir un valor excesivo a la división entre sustancias alifáticas y aromáticas. Aunque es muy útil, a menudo es menos importante que otras clasificaciones. Las similitudes entre ácidos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, o entre aminas alifáticas y aromáticas, son más importantes que las diferencias.

13.2 Estructura del benceno

Por nuestra definición de los compuestos aromáticos es evidente que todo estudio de su química debe comenzar con un análisis del benceno. El benceno se conoce desde 1825, y sus propiedades químicas y físicas son mejor conocidas que las de ningún otro compuesto orgánico. A pesar de ello, hasta el año 1931 no se había logrado proponer una estructura satisfactoria para esta sustancia, y tuvieron que pasar de 10 a 15 años para que fuera de uso general entre los químicos orgánicos.

La dificultad no residía en la complejidad de la molécula, sino más bien en las limitaciones del desarrollo que había alcanzado por entonces la teoría estructural. Puesto que es importante comprender la estructura del benceno para estudiar compuestos aromáticos y ampliar nuestros conocimientos sobre la teoría estructural, examinaremos con algún detalle los hechos en que se basa.

13.3 Fórmula molecular. Número de isómeros. Estructura de Kekulé

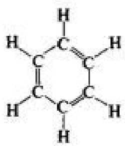
(a) *El benceno tiene la fórmula molecular* C_6H_6. Por su composición elemental y peso molecular, se sabía que el benceno tiene seis carbonos y seis átomos de hidrógeno. El problema era conocer la disposición de esos átomos.

En 1858, August Kekulé (Universidad de Bonn) propuso que los átomos de carbono se pueden unir entre sí para formar *cadenas*. Luego, en 1865, ofreció una respuesta al problema del benceno: estas cadenas carbonadas a veces pueden ser cerradas, para formar *anillos*. Como describió más tarde:

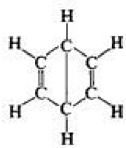
«Estaba sentado, escribiendo mi libro, pro el trabajo no progresaba. Mis pensamientos estaban lejos. Moví la silla hacia el fuego y dormité. Los átomos nuevamente brincaban ante mis ojos. Esta vez, los grupos más pequeños se mantenían modestamente al fondo. Mi ojo mental, agudizado por las repetidas visiones de este tipo, podía ahora distinguir estructuras mayores de muchas conformaciones:

largas filas, a veces muy apretadas, girando y retorciéndose como serpientes. Pero, ¿qué fue eso? Una de las serpientes había logrado asir su propia cola y la figura danzaba burlonamente ante mis ojos. Desperté como por el destello de un relámpago;... pasé el resto de la noche desarrollando las consecuencias de la hipótesis. Señores, aprendamos a soñar y quizás, entonces, aprendamos la verdad.»
—August Kekulé, 1890.

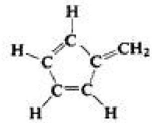
Actualmente representaríamos la estructura bencénica de Kekulé como I.



I
Fórmula de Kekulé



II
Fórmula «Dewar»



III

$CH_3—C≡C—C≡C—CH_3$ (IV) $CH_2=CH—C≡C—CH=CH_2$ (V)

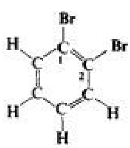
Por supuesto, hay otras fórmulas que se ajustan a la fórmula C_6H_6, como II-V, por ejemplo. De todas ellas, la estructura de Kekulé se aceptó casi como la más satisfactoria. La evidencia era de un tipo que ya resulta conocido: el **número de isómeros** (Sec. 4.2).

(b) *El benceno sólo da un producto monosustituido*, C_6H_5Y. Cuando se reemplaza un átomo de hidrógeno por bromo, sólo se obtiene un bromobenceno, C_6H_5Br; análogamente, también se obtiene un clorobenceno, C_6H_5Cl, o un nitrobenceno, $C_6H_5NO_2$, etc. Este hecho impone una severa limitación a la estructura del benceno: todos sus hidrógenos deben ser exactamente equivalentes. El reemplazo de cualquiera de ellos da el mismo producto.

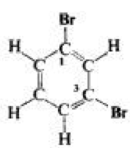
Así, por ejemplo, la estructura V debe descartarse, ya que daría dos derivados monobromados isómeros, los compuestos 1- y 2-bromados; no todos los hidrógenos de V son equivalentes. Un razonamiento similar nos permite deducir que II y III tampoco sirven. (¿Cuántos productos monosustituidos daría cada una de éstas?) Sin embargo, entre otras, I y IV siguen siendo posibilidades.

(c) *El benceno da tres productos disustituidos isómeros*, $C_6H_4Y_2$ o C_6H_4YZ. Sólo existen tres dibromobencenos isómeros, $C_6H_4Br_2$, tres cloronitrobencenos, $C_6H_4ClNO_2$, etc. Este hecho limita aún más las posibilidades estructurales. Por ejemplo, ahora debe rechazarse IV. (¿Cuántos productos disustituidos daría IV?)

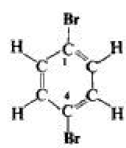
A primera vista, la estructura I parece congruente con este nuevo hecho. Es decir, podemos esperar los tres derivados dibromados isómeros, 1,2-, 1,3- y 1,4-, que se ilustran a continuación:



1,2-Dibromobenceno

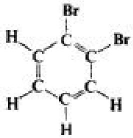


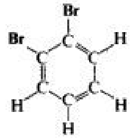
1,3-Dibromobenceno



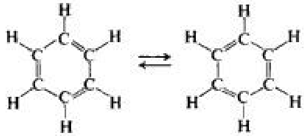
1,4-Dibromobenceno

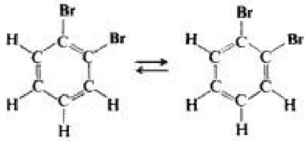
Sin embargo, un examen más detenido de la estructura I demuestra que serían posibles *dos* isómeros 1,2-dibromados (VI y VII), que difieren en las posiciones del bromo en relación con los dobles enlaces:


VI


VII

No obstante, Kekulé imaginó la molécula bencénica como algo dinámico: «...la figura danzaba burlonamente ante mis ojos...» La describió en función de dos estructuras, VIII y IX, entre las que alternaba la molécula del benceno. Como consecuencia, los dos 1,2-dibromobencenos (VI y VII) estarían en un equilibrio rápido, por lo que serían inseparables.


VIII IX


VI VII

Más tarde, cuando quedó definida la idea de la tautomería (Sec. 11.10), se asumió que la «alternación» de Kekulé era esencialmente una tautomería.

Por otra parte, algunos creen que Kekulé se anticipó intuitivamente a nuestro concepto moderno de los electrones deslocalizados en unos 75 años, y dibujó dos estructuras (VIII y IX) —como lo haremos también nosotros— a modo de una representación aproximada de algo que ninguna de las estructuras por sí sola representa satisfactoriamente. Bien o mal, el término «estructura de Kekulé» ha llegado a significar una molécula (hipotética) con enlaces dobles y simples alternados, lo mismo que el «benceno Dewar», que James Dewar diseñó en 1867 como ejemplo de lo que el benceno *no* era, ha llegado a representar una estructura (II).

13.4 Estabilidad del anillo bencénico. Reacciones del benceno

La estructura de Kekulé explica satisfactoriamente los hechos (a), (b) y (c) de la sección 13.3. Hay, sin embargo, varios hechos que todavía no quedan aclarados con esa estructura: la mayoría de estos hechos aparentemente se relacionan con la estabilidad inusual del anillo

Tabla 13.1 CICLOHEXENO *CONTRA* BENCENO

Reactivo	Ciclohexeno da	Benceno da
$KMnO_4$ (acuoso, frío, diluido)	Oxidación rápida	No hay reacción
Br_2/CCl_4 (en la oscuridad)	Adición rápida	No hay reacción
HI	Adición rápida	No hay reacción
$H_2 + Ni$	Hidrogenación rápida a 25 °C, 1.3 atm	Hidrogenación lenta a 100-200 °C, 100 atm

bencénico. La prueba más sorprendente de esta estabilidad son las reacciones químicas del benceno.

(d) *El benceno experimenta reacciones de sustitución, más que de adición.* La estructura bencénica de Kekulé corresponde a una que llamaríamos «ciclohexatrieno». Por esto, debería reaccionar con facilidad por adición, como lo hacen los compuestos similares, ciclohexadieno y ciclohexeno, que es una característica de la estructura de los alquenos. Pero ese no es el caso, como lo demuestran los ejemplos de la tabla 13.1. En condiciones donde los alquenos reaccionan rápidamente, el benceno no reacciona, o sólo lo hace muy lentamente.

En lugar de las reacciones de adición, el benceno experimenta con facilidad un conjunto de reacciones, todas de **sustitución**. A continuación, indicaremos las más importantes.

REACCIONES DEL BENCENO

1. **Nitración**. Estudiada en la sección 14.8.

$$C_6H_6 + HONO_2 \xrightarrow{H_2SO_4} C_6H_5{-}NO_2 + H_2O$$

Nitrobenceno

2. **Sulfonación**. Estudiada en la sección 14.9.

$$C_6H_6 + HOSO_3H \xrightarrow{SO_3} C_6H_5{-}SO_3H + H_2O$$

Acido bencenosulfónico

3. **Halogenación**. Estudiada en la sección 14.11.

$$C_6H_6 + Cl_2 \xrightarrow{Fe} C_6H_5{-}Cl + HCl$$

Clorobenceno

$$C_6H_6 + Br_2 \xrightarrow{Fe} C_6H_5{-}Br + HBr$$

Bromobenceno

CONT.

CONT.

4. **Alquilación de Friedel-Crafts.** Estudiada en las secciones 14.10 y 15.7.

$$C_6H_6 + RCl \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5{-}R + HCl$$

Un alquilbenceno

5. **Acilación de Friedel-Crafts.** Estudiada en la sección 21.5.

$$C_6H_6 + RCOCl \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5{-}COR + HCl$$

Un cloruro de acilo — Una cetona

En cada una de estas reacciones se ha sustituido un átomo, o grupo, por uno de los átomos de hidrógeno del benceno. A su vez, el producto puede sufrir sustitución posterior del mismo tipo. El hecho de que haya retenido las propiedades características del benceno indica que ha mantenido también su estructura característica.

Es evidente que el benceno resiste la adición, que destruiría su sistema anular; en cambio, se sustituye con facilidad, conservando el sistema anular.

13.5 Estabilidad del anillo bencénico. Calores de hidrogenación y de combustión

Además de las indicaciones cualitativas anteriores de que el anillo bencénico es más estable de lo que cabe esperar del ciclohexatrieno, existen datos cuantitativos que muestra *cuánto* es más estable.

(e) *Los calores de hidrogenación y combustión del benceno son menores de lo esperado.* Recordemos (Sec. 8.3) que el calor de hidrogenación es la cantidad de calor desprendida, cuando se hidrogena un mol de un compuesto no saturado. En la mayoría de los casos, es de 28-30 kcal por cada doble enlace que contenga la sustancia. No es de extrañar, por tanto, que el ciclohexeno tenga un calor de hidrogenación de 28.6 kcal y que el del ciclohexadieno sea aproximadamente el doble (55.4 kcal).

Podríamos suponer, razonablemente, que el ciclohexatrieno tiene un calor de hidrogenación unas tres veces mayor que el ciclohexeno (85.8 kcal). En realidad, el valor para el benceno (49.8 kcal) es *36 kcal menor* que el valor supuesto.

Quizá pueda expresarse mejor lo expuesto por medio de un diagrama de energía (Figura 13.1), donde la altura de una línea horizontal representa el contenido de energía potencial de una molécula. Las líneas discontinuas representan los valores esperados, basados en tres tramos iguales de 28.6 kcal. En los tres casos, el producto final es el ciclohexano.

El hecho de que el benceno *libere* 36 kcal menos que lo calculado sólo puede significar que *contiene* 36 kcal menos que lo predicho. En otras palabras, el benceno tiene una estabilidad 36 kcal mayor que la prevista para el ciclohexatrieno. El calor de combustión del benceno también es menor en aproximadamente la misma cantidad que el estimado.

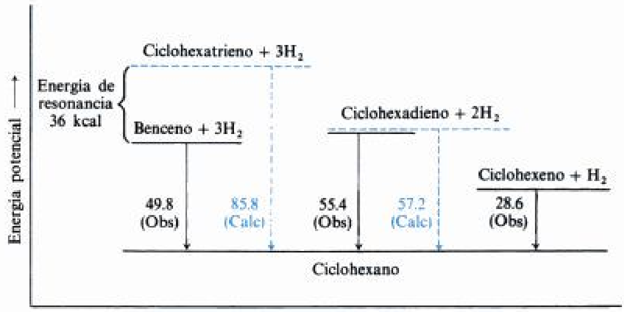


Fig. 13.1 Calores de hidrogenación y estabilidad: benceno, ciclohexadieno y ciclohexeno.

13.6 Longitudes de los enlaces carbono-carbono del benceno

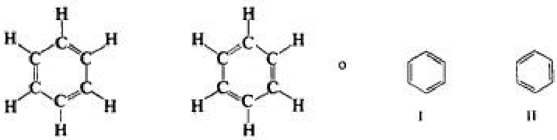
(f) *Todos los enlaces carbono-carbono del benceno son iguales y de una longitud intermedia entre enlaces simples y dobles.* Los dobles enlaces carbono-carbono son de aproximadamente 1.34 Å en una gran variedad de compuestos; los simples, donde los núcleos permanecen unidos por un solo par de electrones, son considerablemente más largos: 1.53 Å en el etano, por ejemplo, 1.50 Å en el propileno, 1.48 Å en el 1,3-butadieno.

Si el benceno realmente tuviera tres enlaces simples y tres dobles, como en la estructura de Kekulé, sería de esperar que hubiera tres enlaces cortos (1.34 Å) y tres largos (probablemente 1.48 Å, como en 1,3-butadieno). Sin embargo, los estudios de difracción por rayos X indican que los seis enlaces carbono-carbono del benceno son iguales y con una longitud de 1.39 Å, por lo que son intermediarios entre simples y dobles.

13.7 Estructura resonante del benceno

Aunque evidentemente no satisfactoria, la estructura del benceno propuesta por Kekulé se usó de forma generalizada hasta 1945. La estructura aceptada actualmente no es resultado de nuevos descubrimientos sobre el benceno, sino que es la consecuencia de una ampliación o modificación de la teoría estructural, que corresponde al concepto de *resonancia* (Sec. 10.6).

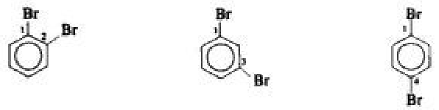
Las estructuras de Kekulé I y II satisfacen las condiciones para la resonancia, como podemos apreciar de inmediato: *son estructuras que sólo difieren en la disposición de los electrones.* El benceno es un *híbrido* de I y II. Puesto que I y II son exactamente equivalentes, y por tanto de igual estabilidad, contribuyen por igual al híbrido, y al ser exactamente equivalentes, la estabilización debida a la resonancia debe ser grande.



I II o I II

Lo desconcertante de las propiedades del benceno queda ahora aclarado. Las seis longitudes de enlace son iguales, porque las seis uniones son idénticas: de hecho, un enlace y medio cada uno, y su longitud 1.39 Å, es intermedia entre la longitud de un enlace simple y la de uno doble.

Al reconocer que todos los enlaces carbono-carbono del benceno son equivalentes, desaparece la dificultad para justificar el número de productos disustituidos isómeros: es evidente que sólo debe haber tres, de acuerdo con las pruebas experimentales.



1,2-Dibromobenceno 1,3-Dibromobenceno 1,4-Dibromobenceno

Finalmente, la estabilidad «excepcional» del benceno no tiene nada de excepcional: es la que se espera de un híbrido de estructuras equivalentes. Las 36 kcal de energía que el benceno no contiene —comparado con el ciclohexatrieno— es energía de resonancia. Estas 36 kcal de energía de estabilización de resonancia son las responsables del conjunto de propiedades nuevas que llamamos *propiedades aromáticas.*

Las reacciones de adición convierten un alqueno en un compuesto saturado más estable. Por ejemplo, la hidrogenación del ciclohexeno va acompañada de la evolución de 28.6 kcal, y significa que el producto se encuentra 28.6 kcal más bajo en la escala energética que los reactivos (Fig. 13.1).

Sin embargo, la adición convertiría al benceno en un producto *menos* estable, por destrucción del sistema anular bencénico estabilizado por resonancia; por ejemplo, de acuerdo con la figura 13.1, la primera etapa de la hidrogenación del benceno requiere 5.6 kcal para convertirlo en el menos estable ciclohexadieno. Como consecuencia, resulta mucho más fácil para las reacciones del benceno seguir un curso enteramente diferente, uno en el que se mantiene el sistema anular: la *sustitución.*

(Esto no es todo con respecto a la estabilidad. Como veremos en Sec. 13.10, se necesita un factor adicional, aparte de la resonancia, para hacer del benceno lo que es.)

13.8 Descripción orbital del benceno

Si se toman en consideración sus orbitales de enlace, se logra una descripción más detallada de la molécula del benceno.

Como cada carbono está enlazado a tres átomos, utiliza orbitales sp^2 (como en el etileno, Sec. 7.2), que se encuentran en un mismo plano, el del núcleo del carbono, y se dirigen hacia los vértices de un triángulo equilátero. Si disponemos seis carbonos y seis hidrógenos de modo que se permita el solapamiento máximo de estos orbitales, obtenemos la estructura ilustrada en la figura 13.2*a*.

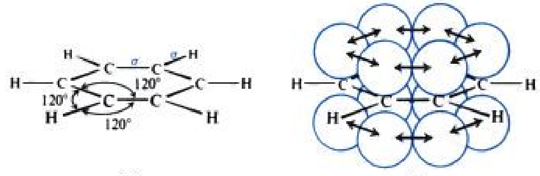


Fig. 13.2 Molécula del benceno. (*a*) Sólo se indican los enlaces σ. (*b*) Los orbitales *p* se solapan para formar enlaces π.

El benceno es una *molécula plana*, con todos los carbonos e hidrógenos ubicados en el mismo plano. Además, es una *molécula muy simétrica*, con todos los carbonos en los vértices de un hexágono regular. Cada ángulo de enlace mide 120°. Cada orbital de enlace es cilíndricamente simétrico alrededor de la línea de unión de los núcleos atómicos, por lo que estas uniones se designan como enlaces σ.

Sin embargo, la molécula todavía no está completa: aún quedan sin ubicar seis electrones. Aparte de los tres orbitales ya empleados, cada átomo de carbono aún dispone de un cuarto orbital *p*, que tiene, como sabemos, dos lóbulos: uno encima y el otro debajo del plano de los tres orbitales restantes; o sea, encima y debajo del plano del anillo. Ese orbital está ocupado por un solo electrón.

Como en el etileno, el orbital *p* de un carbono puede solapar al correspondiente de un carbono adyacente, lo que permite el apareamiento de los electrones y la formación de un enlace π adicional (véase Fig. 13.2*b*). Pero aquí el solapamiento no queda limitado a un par de orbitales *p*, como en el etileno: el orbital *p* de cualquiera de los carbonos solapa igualmente bien a los orbitales de *ambos* carbonos unidos a él. El resultado (véase Fig. 13.3) son dos nubes electrónicas π continuas con forma de rosca, una encima y la otra debajo del plano de los átomos.

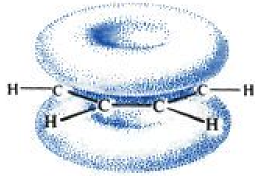


Fig. 13.3 Molécula del benceno. Nubes π encima y debajo del plano del anillo.

Como en el radical alilo, el solapamiento de los orbitales *p* en ambas direcciones y la participación resultante de cada electrón en varios enlaces es lo que corresponde a nuestra descripción de la molécula como un híbrido de resonancia de dos estructuras. Nuevamente, la *deslocalización* de los electrones —su participación en varios enlaces— es la que estabiliza la molécula.

Para acomodar seis electrones π, debe haber *tres* orbitales (Sec. 33.5). No obstante, la suma de ellos corresponde a las nubes π simétricas descritas.

La descripción orbital revela la importancia de la planaridad del anillo bencénico. El anillo es plano porque los ángulos trigonales (sp^2) de los enlaces del carbono se ajustan exactamente a los ángulos de 120° de un hexágono regular. Esta planaridad permite el solapamiento de los orbitales *p* en ambas direcciones, con la deslocalización y estabilización resultantes.

Los hechos concuerdan con esta descripción orbital del benceno. La difracción por rayos X y la electrónica indican que el benceno (Fig. 13.4) es una molécula completamente plana y simétrica, con todos los enlaces carbono-carbono iguales y todos los ángulos de enlace de 120°. (Véase Fig. 13.5.)

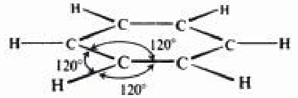


Fig. 13.4 Molécula del benceno: forma y dimensiones.

Veremos que las propiedades del benceno son justamente las que corresponden a esta estructura. A pesar de la deslocalización, los electrones π están más sueltos que los σ. Por tanto, los electrones π están especialmente disponibles para un reactivo que busca electrones. *Las reacciones típicas del anillo bencénico son aquellas en las que el anillo sirve de fuente electrónica para reactivos electrofílicos (ácidos).* Debido a la estabilización por resonancia del anillo bencénico, *esas reacciones llevan a la sustitución,* en la cual se conserva el carácter aromático del anillo bencénico.

Fig. 13.5 Configuración electrónica y forma molecular. Modelo del benceno: dos aspectos. Al igual que el ciclohexano (Fig. 12.5, Sec. 12.11), el benceno es una creación maravillosa: plano, compacto, simétrico y de una estabilidad que sirve como modelo para toda una clase de moléculas orgánicas. También en él la perfección arquitectónica es el resultado de una feliz coincidencia. Los seis carbonos forman un hexágono con ángulos trigonales perfectos. Los seis carbonos proporcionan seis electrones π y *seis*, como veremos, es un número «mágico» de electrones π.

13.9 Representación del anillo bencénico

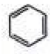
Por razones prácticas, representaremos el anillo bencénico por medio de un hexágono regular con un círculo inscrito (I). Se entiende que hay un hidrógeno unido a cada ángulo del hexágono, salvo que se indique otro átomo o grupo.


I

Representa un híbrido de


II

y


III

I representa un híbrido de resonancia de las estructuras de Kekulé II y III. Las líneas rectas denotan enlaces σ que unen átomos de carbono. El círculo simboliza la nube de seis electrones π deslocalizados. (Desde otro punto de vista, las líneas rectas representan enlaces simples, y el círculo, los *semienlaces* adicionales.)

Esta es una representación especialmente útil del benceno, puesto que pone de manifiesto la equivalencia de los diversos enlaces carbono-carbono. La presencia del círculo distingue al anillo del benceno del anillo del ciclohexano, pues éste se suele representar por un simple hexágono.

Entre los químicos no hay acuerdo total sobre cómo representar el anillo bencénico. El estudiante lo verá, con frecuencia, como una de las fórmulas de Kekulé. La representación adoptada en este libro tiene ciertas ventajas, y su uso parece estar ganando terreno. Es interesante destacar que prácticamente la misma representación fue propuesta en 1899 por Johannes Thiele (Universidad de Munich), que empleaba un círculo de puntos para simbolizar enlaces parciales («valencias parciales»).

13.10 Carácter aromático. La regla 4n + 2 de Hückel

Hemos definido los compuestos aromáticos como aquellos que son semejantes al benceno. Sin embargo, ¿cuáles son las propiedades del benceno que debe tener un compuesto para ser considerado aromático? Además de las sustancias que contienen anillos bencénicos, hay muchas otras que se consideran aromáticas, a pesar de que superficialmente casi no guardan semejanza con el benceno.

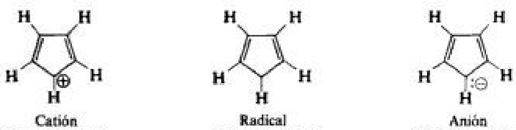
¿Qué propiedades tienen en común todos los compuestos aromáticos?

Desde el punto de vista experimental, los compuestos aromáticos son sustancias cuyas fórmulas moleculares hacen suponer un alto grado de insaturación, a pesar del cual son resistentes a las reacciones de adición tan características de los compuestos no saturados. En cambio, estos compuestos aromáticos a menudo sufren reacciones de sustitución electrofílica similares a las del benceno. Junto con esta resistencia a la adición —y probablemente a causa de ella— encontramos pruebas de una estabilidad inusual, como bajos calores de hidrogenación y combustión. Las sustancias aromáticas son cíclicas —por lo general presentan anillos de cinco, seis y siete átomos— y su examen físico demuestra que tienen moléculas planas (o casi planas). Sus protones tienen el mismo tipo de *desplazamiento químico* en los espectros de RMN (Sec. 16.8) que en los del benceno y sus derivados.

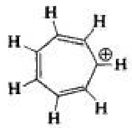
Desde un punto de vista teórico, para que una sustancia sea aromática, su molécula debe tener *nubes cíclicas de electrones π deslocalizados encima y debajo del plano de la molécula*; además, *estas nubes π deben contener un total de* **(4n + 2) electrones π**; esto significa que no basta la deslocalización para que resulte la estabilidad particular que caracteriza a un compuesto aromático. Debe haber un número específico de electrones π: 2, 6 ó 10, etc. Este requisito, llamado *regla del 4n + 2* o *regla de Hückel*, se basa en la mecánica cuántica, y tiene que ver con el llenado de los diversos orbitales que conforman la nube π (Sec. 33.6). Los hechos confirman claramente esta regla.

Veamos alguna evidencia experimental que confirma esta regla. El benceno tiene seis electrones π, el *sexteto aromático*. Por supuesto, el seis es uno de los números de Hückel, que corresponde a $n = 1$. Aparte del benceno y sus congéneres (antraceno, fenantreno, naftaleno, Cap. 34), estudiaremos varios compuestos heterocíclicos (Cap. 35) que son claramente aromáticos, y son precisamente los que pueden proporcionar un sexteto aromático.

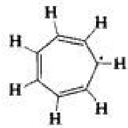
Consideremos los seis compuestos siguientes, para los que sólo se ilustra una estructura contribuyente:



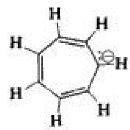
Catión ciclopentadienilo *Cuatro electrones π* | Radical ciclopentadienilo *Cinco electrones π* | Anión ciclopentadienilo *Seis electrones π* Aromático



Catión cicloheptatrienilo (Ion tropilio) *Seis electrones π* Aromático



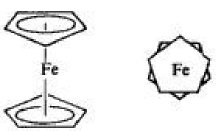
Radical cicloheptatrienilo *Siete electrones π*



Anión cicloheptatrienilo *Ocho electrones π*

Cada molécula es un híbrido de cinco o siete estructuras equivalentes, con la carga o el electrón impar sobre cada carbono. De los seis compuestos, sin embargo, sólo *dos* dan muestras de una estabilidad *excepcional*: el anión ciclopentadienilo y el catión cicloheptatrienilo (*ion tropilio*).

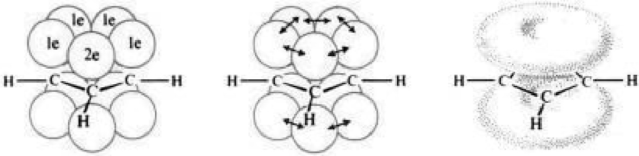
El ciclopentadieno es un ácido extraordinariamente fuerte ($K_a = 10^{-15}$), para ser un hidrocarburo, lo que indica que la pérdida de un ion hidrógeno genera un anión particularmente estable. (Por ejemplo, es un ácido mucho más fuerte que el cicloheptatrieno, $K_a = 10^{-45}$, aunque este último da un anión estabilizado por siete estructuras contribuyentes.) El diciclopentadienilhierro (*ferroceno*), $[(C_5H_5)^-]_2Fe^{++}$, es una molécula estable que forma un «emparedado» con un átomo de hierro entre dos anillos planos de cinco miembros. Todos los enlaces carbono-carbono son de 1.4 Å. Los anillos del ferroceno pueden someterse a dos reacciones de sustitución típicamente aromáticas: la sulfonación y la Friedel-Crafts.



Ferroceno

De los derivados del cicloheptatrienilo, por otra parte, el excepcional es el catión. El bromuro de tropilio, C_7H_7Br, se funde a más de 200 °C, es soluble en agua, pero insoluble en disolventes no polares, y da un precipitado inmediato de AgBr al ser tratado con nitrato de plata. Este comportamiento es extraño para un bromuro orgánico, lo que indica que estamos en presencia de un compuesto iónico, incluso en el estado sólido, el R^+Br^-, cuyo catión efectivamente es un carbocatión *estable*.

Consideremos la configuración electrónica del anión ciclopentadienilo (Fig. 13.6). Cada carbono, hibridado trigonalmente, está unido a otros dos carbonos y a un hidrógeno por un enlace σ. El anillo es un pentágono regular, cuyos ángulos (108°) no son un mal ajuste al ángulo trigonal de 120°; toda inestabilidad que resulte del solapamiento imperfecto (tensión angular) queda ampliamente compensada por la deslocalización resultante. Cuatro carbonos tienen un electrón cada uno en orbitales *p*; el quinto carbono («aquel» que perdió el protón, pero que no puede distinguirse de los demás) tiene dos electrones. El solapamiento de los orbitales *p* da origen a las nubes π con un total de seis electrones: el sexteto aromático. (Véase Fig. 13.7.)



(*a*) (*b*) (*c*)

Fig. 13.6 Anión ciclopentadienilo. (*a*) Dos electrones en el orbital *p* de un carbono; un electrón en el orbital *p* de cada uno de los demás carbonos. (*b*) Solapamiento de los orbitales *p* para formar enlaces π. (*c*) Las nubes π encima y debajo del plano anular; seis electrones π en total: el sexteto aromático.

Fig. 13.7 Configuración electrónica y forma molecular. Modelo del anión ciclopentadienilo: dos aspectos.

En el ferroceno, cada anión ciclopentadienilo está unido al hierro por el solapamiento de la nube π con un orbital vacío del metal. Se ha demostrado que este tipo de enlace existe entre compuestos con electrones π —alquenos, aromáticos— y moléculas ácidas de muchos tipos: por ejemplo, iones plata o halógenos. Tales **complejos π** se detectaron espectroscópicamente y algunos se han aislado, como el ferroceno. Se propuso que la formación reversible de complejos π es el paso preliminar en la reacción de muchos electrófilos con alquenos y compuestos aromáticos.

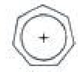
El aislamiento del ferroceno en 1951 despertó gran interés, no sólo por ser un ejemplo de compuesto aromático no bencenoide concordante con la regla de Hückel; lo más importante fue que la fuerza de este enlace π revolucionó el campo de los complejos orgánicos de los metales de transición (Sec. 20.5) —una revolución que dio a los químicos orgánicos unos catalizadores de una selectividad y poder sin precedentes.

De forma similar, llegamos a la configuración del ion tropilio, que es un heptágono regular (ángulos de 128.5°). Cada uno de los seis átomos de carbono contribuye con un electrón *p*, y el séptimo sólo colabora con un orbital *p* vacío. El resultado es el sexteto aromático.

Estos iones se representan convenientemente como sigue:



Anión
ciclopentadienilo



Catión
cicloheptatrienilo
(Ion tropilio)

Por una buena razón, el número de Hückel más común es *seis*. Para proporcionar orbitales p, los átomos del anillo aromático deben estar hibridados trigonalmente (sp^2), que idealmente significan ángulos de enlace de 120°. Para permitir el solapamiento de estos orbitales que generan la nube π, el compuesto aromático debe ser plano o casi plano. El número de átomos hibridados trigonalmente que puede acomodarse en un anillo plano, sin tensión angular excesiva (es decir, con un solapamiento razonablemente bueno para formar enlaces π) es cinco, seis o siete. Como apreciamos en los ejemplos, seis es el número de Hückel de electrones π que estos átomos pueden proporcionar. El benceno, como vimos, es la *muestra «perfecta»*: los seis carbonos proporcionan seis electrones π y forman un hexágono con ángulos trigonales perfectos.)

¿Qué pruebas indican que otros números de Hückel —2, 10, 14, etc.— también son números «mágicos»? En tales casos, no podemos esperar que el carácter aromático se manifieste en forma de compuestos de gran estabilidad, comparables al benceno y sus derivados. Los anillos serán demasiado pequeños o muy grandes para acomodar adecuadamente átomos con hibridación trigonal, de modo que toda estabilización debida a la aromaticidad puede verse contrarrestada considerablemente por la tensión angular o un solapamiento insuficiente de orbitales p, o por ambas causas.

Debemos investigar la estabilidad basándonos en la *comparación* —tal como se hizo con los derivados del ciclopentadienilo y cicloheptatrienilo— y encontrar pruebas de aromaticidad en el hecho de que una especie molecular es *menos inestable* que sus semejantes. El resultado final de gran cantidad de trabajo cuidadoso da firme apoyo a la regla del $4n + 2$. La pregunta es ahora: ¿por encima de qué combinación desfavorable de tensión angular y carga múltiple puede manifestarse la aromaticidad?

13.11 Nomenclatura de los derivados del benceno

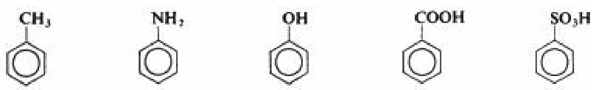
En capítulos posteriores consideraremos en detalle la química de muchos de los derivados del benceno. Sin embargo, es útil aprender a nombrar algunos de estos derivados más importantes, que servirá para nuestro estudio actual de las reacciones del anillo bencénico.

En el caso de muchos de estos derivados, basta con anteponer el nombre del grupo sustituyente a la palabra *benceno*, como, por ejemplo, *clorobenceno*, *bromobenceno*, *yodobenceno* o *nitrobenceno*. Otros derivados tienen nombres especiales que pueden carecer de



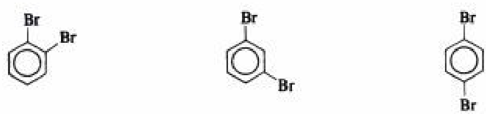
Clorobenceno Bromobenceno Yodobenceno Nitrobenceno

semejanza con el nombre del grupo sustituyente. Por ejemplo, el metilbenceno sólo se conoce como *tolueno*; el aminobenceno, como *anilina*; el hidroxibenceno, como *fenol*, etc. Los compuestos especiales más importantes son:



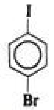
Tolueno Anilina Fenol Acido benzoico Acido bencenosulfónico

Si existen varios grupos unidos al anillo bencénico, no sólo es necesario identificar cuáles son, sino también indicar su ubicación relativa. Los tres isómeros posibles para bencenos disustituidos se caracterizan por los prefijos ***orto***, ***meta*** y ***para***, abreviados ***o-***, ***m-*** y ***p***. Por ejemplo:

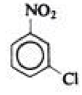


o-Dibromobenceno *m*-Dibromobenceno *p*-Dibromobenceno
orto *meta* *para*

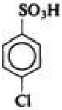
Si los dos grupos son diferentes, y ninguno de ellos confiere un nombre especial a la molécula, los nombramos sucesivamente y terminamos la palabra con *benceno*; por ejemplo, *cloronitrobenceno, bromoyodobenceno*, etc. Si uno de los dos grupos es del tipo que da a la molécula un nombre especial, el compuesto se denomina como un derivado de aquella sustancia especial. Por ejemplo, *nitrotolueno, bromofenol*, etc.



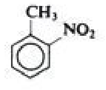
p-Bromoyodobenceno



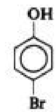
m-Cloronitrobenceno



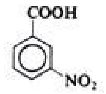
Acido *p*-clorobencenosulfónico



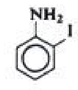
o-Nitrotolueno



p-Bromofenol

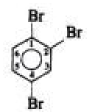


Acido *m*-nitrobenzoico

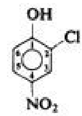


o-Yodoanilina

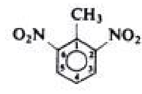
Si el anillo bencénico tiene unidos más de dos grupos, se utilizan números para indicar sus posiciones relativas. Por ejemplo:



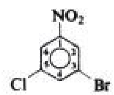
1,2,4-Tribromobenceno



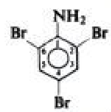
2-Cloro-4-nitrofenol



2,6-Dinitrotolueno



3-Bromo-5-cloronitrobenceno



2,4,6-Tribromoanilina

Si todos los grupos son iguales, se asigna a cada uno de ellos un número, siendo la secuencia la que da la combinación de números más bajos; si los grupos son diferentes, se sobreentiende que el último nombrado se encuentra en la posición 1 y que los demás números se refieren a éste. Por ejemplo, *3-bromo-5-cloronitrobenceno*. Si está presente uno de los grupos que dan denominación especial, el compuesto se con dicho grupo en la posición 1. Así, en el *2,6-dinitrotolueno* se considera que el metil está en la posición 1.

13.12 Análisis elemental cuantitativo: nitrógeno y azufre

En este capítulo se trataron la estructura del benceno y algunas de sus reacciones. Una vez más, vale la pena recordar que todo este análisis tiene sentido porque se basa en hechos concretos. Como vimos anteriormente (Sec. 2.25), sólo podemos estudiar la estructura y las reacciones de un compuesto si conocemos su fórmula molecular y las de sus productos.

Para conocer una fórmula molecular debemos saber qué elementos constituyen la sustancia y en qué proporciones se encuentra. En la sección 2.26 estudiamos cómo se detectan varios elementos en una sustancia orgánica, y en la sección 2.27, cómo se determinan los porcentajes de carbono, hidrógeno y halógenos.

Para el nitrógeno, el análisis cuantitativo se realiza (a) por el *método de Dumas* o (b) por el *método de Kjeldahl.* Este último es más apropiado, en particular si es necesario efectuar varios análisis. No es aplicable, sin embargo, a todos los tipos de compuestos nitrogenados.

En el método de Dumas, la sustancia orgánica se hace pasar por un tubo que contiene, primero, óxido cúprico caliente, y luego, una malla de cobre metálico, también caliente. El óxido cúprico oxida el compuesto (como en la combustión carbono-hidrógeno, Sec. 2.27), convirtiendo el nitrógeno combinado en molecular. La malla de cobre reduce los óxidos del nitrógeno que pudieran haberse formado a nitrógeno elemental, que se recoge y se mide su volumen. Por ejemplo, una muestra de *anilina* de 8.32 mg da 1.11 ml de nitrógeno a 21 °C y una presión de 743 mm (corregida con respecto a la presión de vapor del agua). Calculamos el volumen a temperatura y presión normales,

$$\text{volumen } N_2 \text{ a T.P.N.} = 1.11 \times \frac{273}{273 + 21} \times \frac{743}{760} = 1.01 \text{ ml}$$

y de aquí, el peso del nitrógeno,

$$\text{peso N} = \frac{1.01}{22400} \times (2 \times 14.01) = 0.00126 \text{ g o } 1.26 \text{ mg}$$

y, finalmente, el porcentaje de nitrógeno de la muestra

$$\%\text{N} = \frac{1.26}{8.32} \times 100 = 15.2\ \%$$

En el método de Kjeldahl, se digiere el compuesto orgánico con ácido sulfúrico concentrado, que convierte el nitrógeno combinado en sulfato de amonio. Luego, se

alcaliniza la solución, se destila el amoniaco liberado y su cantidad se determina por medio de una titulación con ácido de normalidad conocida. Así, por ejemplo, el amoniaco formado a partir de una muestra de anilina de 3.51 mg, neutraliza 3.69 ml de ácido 0.0103 N. Por

$$\text{átomos-miligramo de N} = \text{miliequivalentes } NH_3 = \text{miliequivalentes de ácido}$$
$$= 3.69 \times 0.0103 = 0.0380$$

cada miliequivalente de ácido hay un miliequivalente de amoniaco y un átomo-miligramo de nitrógeno. De ahí puede calcularse el peso y, finalmente, el porcentaje de nitrógeno.

$$\text{peso N} = \text{átomos-miligramo N} \times 14.01 = 0.0380 \times 14.01 = 0.53 \text{ mg}$$

$$\%N = \frac{0.53}{3.51} \times 100 = 15.1\ \%$$

El azufre de un compuesto orgánico se convierte en sulfato iónico por los mismos métodos empleados en el análisis de halógeno (Sec. 2.27): un tratamiento con peróxido de sodio o con ácido nítrico (*método de Carius*). Luego, se transforma en sulfato de bario, que se pesa.

PROBLEMAS

1. Escríbanse estructuras para:

(a) *p*-dinitrobenceno
(b) *m*-bromonitrobenceno
(c) ácido *o*-clorobenzoico
(d) *m*-nitrotolueno
(e) *p*-bromoanilina
(f) *m*-yodofenol
(g) mesitileno (1,3,5-trimetilbenceno)
(h) ácido 3,5-dinitrobencenosulfónico
(i) 4-cloro-2,3-dinitrotolueno
(j) ácido 2-amino-5-bromo-3-nitrobenzoico
(k) ácido *p*-hidroxibenzoico
(l) 2,4,6-trinitrofenol (ácido pícrico)

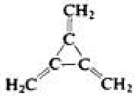
2. Dénse las estructuras y nombres de todos los posibles isómeros de los:

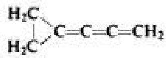
(a) xilenos (dimetilbencenos)
(b) ácidos aminobenzoicos ($H_2NC_6H_4COOH$)
(c) trimetilbencenos
(d) dibromonitrobencenos
(e) bromoclorotoluenos
(f) trinitrotoluenos

3. (a) ¿Cuántos productos monosustituidos isómeros son teóricamente posibles para cada una de las siguientes estructuras de fórmula C_6H_6? (b) ¿Cuántos productos disustituidos? (c) ¿Qué estructura (de haberla) es aceptable para el benceno a partir del número de isómeros?

$$\underset{\text{I}}{HC{\equiv}C{-}CH_2{-}CH_2{-}C{\equiv}CH} \qquad \underset{\text{II}}{HC{\equiv}C{-}CH_2{-}C{\equiv}C{-}CH_3}$$

$$\underset{\text{III}}{HC{\equiv}C{-}C{\equiv}C{-}CH_2{-}CH_3}$$


IV


V

4. Dénse las estructuras y nombres de todos los productos teóricamente posibles para la mononitración anular de:

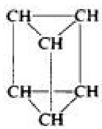
(a) *o*-diclorobenceno
(b) *m*-diclorobenceno
(c) *p*-diclorobenceno
(d) *o*-bromoclorobenceno
(e) *m*-bromoclorobenceno
(f) *p*-bromoclorobenceno
(g) *o*-cloronitrobenceno
(h) *m*-cloronitrobenceno
(i) *p*-cloronitrobenceno
(j) 1,3,5-trimetilbenceno
(k) 4-bromo-1,2-dimetilbenceno
(l) *p*-etiltolueno

5. Dénse las estructuras y nombres de todos los derivados bencénicos que *teóricamente* pueden tener el número de derivados sustituidos en el anillo que se indica.

(a) C_8H_{10}: un monobromoderivado
(b) C_8H_{10}: dos monobromoderivados
(c) C_8H_{10}: tres monobromoderivados
(d) C_9H_{12}: un mononitroderivado
(e) C_9H_{12}: dos mononitroderivados
(f) C_9H_{12}: tres mononitroderivados
(g) C_9H_{12}: cuatro mononitroderivados

6. Se conocen tres tribromobencenos, de p.f. 44 °C, 87 °C y 120 °C. ¿Podrían asignarse estructuras a estos isómeros empleando el método de Körner (Problema 13.8, Sec. 13.11)? Justifíquese la respuesta

7. Durante un tiempo se consideró la fórmula prismática VI, propuesta en 1869 por Albert Ladenburg (de Alemania), como una posible estructura para el benceno, porque da un solo producto monosustituido y tres productos disustituidos isómeros.


VI

(a) Escríbanse estructuras de Ladenburg de tres posibles dibromobencenos isómeros.

(b) Basándose en el método de la orientación absoluta de Körner, márquese cada estructura de Ladenburg de (a) como *orto*, *meta* o *para*.

(c) Según lo visto en el capítulo 4, ¿puede la fórmula de Ladenburg pasar realmente la prueba del número de isómeros?

(Se han sintetizado derivados del «benceno» de Ladenburg, que reciben el nombre de *prismanos*.)

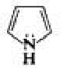
8. En 1874, Griess (Sec. 38.7) informó de que había descarboxilado los seis ácidos diaminobenzoicos conocidos, $C_6H_3(NH_2)_2COOH$, obteniendo los diaminobencenos correspondientes. Tres de los ácidos dieron una diamina de p.f. 63 °C; dos ácidos, una diamina de p.f. 104 °C, y un ácido, una diamina de p.f. 142 °C. Escríbanse las fórmulas estructurales para los tres diaminobencenos isómeros y márquese cada uno de ellos con su punto de fusión.

9. ¿Para cuáles de los siguientes compuestos se puede anticipar aromaticidad (siempre que la geometría lo permita)?

(a) Los anulenos que contienen hasta 20 carbonos. (Los *anulenos* son compuestos monocíclicos de fórmula general $[-CH=CH-]_n$.)

(b) Los polienos monocíclicos C_9H_{10}, $C_9H_9^+$, $C_9H_9^-$.

10. Las propiedades del *pirrol*, generalmente representado por VII,



VII

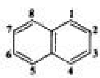
indican que es aromático. Justifíquese su aromaticidad basándose en la teoría orbital. (*Indicación*: Véase Sec. 13.10. Verifíquese su respuesta en Sec. 35.2.)

11. Cuando se trata benceno con cloro bajo la influencia de la luz ultravioleta, se forma un material sólido de p.m. 291. El análisis cuantitativo da una fórmula empírica CHCl. (a) ¿Cuál es la fórmula molecular del producto? (b) ¿Cuál es una posible fórmula estructural? (c) ¿Qué tipo de reacción se produjo? (d) ¿Es aromático el producto? (e) En realidad, el compuesto puede separarse en seis compuestos isómeros, uno de los cuales se emplea como insecticida (Gammahexano o Lindano). ¿En qué se diferencian estos isómeros? (f) ¿Puede haber más de seis isómeros?

12. Justifíquese el siguiente orden de acidez (*Indicación*: Véase Sec. 11.11.)

acetileno > benceno > *n*-penteno

13. El *naftaleno*, $C_{10}H_8$, es un hidrocarburo polinuclear (Cap. 34), cuyas propiedades indican claramente que es aromático. Una de las estructuras que contribuyen a la molécula híbrida es VIII.

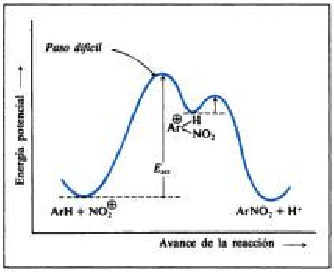


VIII

(a) Justifíquese la aromaticidad del compuesto.

(b) En contraposición a los seis enlaces equivalentes del benceno, los enlaces carbono-carbono del naftaleno aparecen con dos longitudes diferentes: C(1)-C(2), por ejemplo, es de 1.365 Å, mientras que C(2)-C(3) es de 1.404 Å. ¿Cómo se explica este hecho?

Sustitución electrofílica aromática



14.1 Introducción

Hemos visto que las reacciones características del benceno implican sustitución, en la que se conserva el sistema anular estabilizado por resonancia. ¿Qué tipos de reactivos permiten esta sustitución? ¿Cuál es el mecanismo de estas sustituciones?

Encima y debajo del plano del anillo bencénico tenemos una nube electrónica π (Figura 14.1). Debido a la resonancia, estos electrones π están más involucrados en mantener núcleos de carbono unidos que los electrones π de un doble enlace carbono-carbono. De todas formas, y en comparación con los electrones σ, estos electrones π están relativamente sueltos y disponibles para un reactivo que busca electrones.

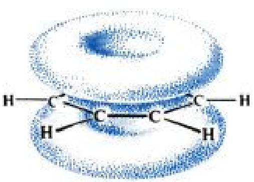


Fig. 14.1 Anillo bencénico: la nube π es una fuente de electrones.

No es de extrañar que *en sus reacciones típicas el anillo bencénico sirva de* **fuente de electrones**, esto es, que actúe como **base**. Los compuestos con los que reacciona son

electrónicamente deficientes; es decir, son reactivos electrofílicos o ácidos. Al igual que las reacciones típicas de los alquenos son de adición electrofílica, *las del anillo bencénico son de* **sustitución electrofílica**.

Estas reacciones no sólo son típicas del benceno mismo, sino también del anillo bencénico donde quiera que se encuentre y, de hecho, de muchos anillos aromáticos, bencenoides y no bencenoides.

La sustitución electrofílica aromática incluye una amplia gama de reacciones: nitración, halogenación, sulfonación y reacciones de Friedel-Crafts, experimentadas por casi todos los anillos aromáticos; procesos como nitrosación y acoplamiento diazoico, que sólo sufren los anillos de gran reactividad, y reacciones como la desulfonación, intercambio isotópico y muchos cierres de anillos. Aunque estos aparentemente no tienen relación alguna, es provechoso considerarlos como procesos de este tipo, cuando se someten a un examen más profundo. Desde el punto de vista de su importancia en síntesis, la sustitución electrofílica aromática quizá no ha sido igualada por ninguna otra clase de reacciones orgánicas. Constituye la vía de acceso inicial para casi todos los compuestos aromáticos, pues permite la introducción directa de ciertos grupos sustituyentes que luego pueden convertirse en otros, incluyendo anillos aromáticos adicionales, por reemplazo, o por transformación.

SUSTITUCION ELECTROFILICA AROMATICA

Ar = *arilo*, cualquier grupo aromático con unión directa a carbono anular

1. **Nitración**. Estudiada en la sección 14.8.

$$ArH + HONO_2 \xrightarrow{H_2SO_4} Ar-\mathbf{NO_2} + H_2O$$

Un nitrocompuesto

2. **Sulfonación**. Estudiada en la sección 14.9.

$$ArH + HOSO_3H \xrightarrow{SO_3} Ar-\mathbf{SO_3H} + H_2O$$

Un ácido sulfónico

3. **Halogenación**. Estudiada en la sección 14.11.

$$ArH + Cl_2 \xrightarrow{Fe} Ar-\mathbf{Cl} + HCl$$

Un cloruro de arilo

$$ArH + Br_2 \xrightarrow{Fe} Ar-\mathbf{Br} + HBr$$

Un bromuro de arilo

4. **Alquilación de Friedel-Crafts**. Estudiada en la sección 14.10.

$$ArH + RCl \xrightarrow{AlCl_3} Ar-\mathbf{R} + HCl$$

Un alquilbenceno

5. **Acilación de Friedel-Crafts**. Estudiada en la sección 21.5.

$$ArH + RCOCl \xrightarrow{AlCl_3} Ar-\mathbf{COR} + HCl$$

Un cloruro de acilo — Una cetona

CONT.

CONT.

6. **Protonación.** Estudiada en la sección 14.12.

$$ArSO_3H + H^+ \xrightarrow{H_2O} Ar{-}\mathbf{H} + H_2SO_4$$ *Desulfonación*

$$ArH + D^+ \xrightarrow{D_2O} Ar{-}\mathbf{D} + H^+$$ *Intercambio de hidrógeno*

7. **Nitrosación.** Estudiada en las secciones 27.11 y 28.10.

$$ArH + HONO \longrightarrow Ar{-}\mathbf{N{=}O} + H_2O$$

Un nitrosocompuesto

Sólo para ArH *muy reactivos*

8. **Acoplamiento diazoico.** Estudiado en la sección 27.18.

$$ArH + Ar'N_2^+X^- \longrightarrow Ar{-}\mathbf{N{=}NAr'} + HX$$

Una sal de diazonio — Un azocompuesto

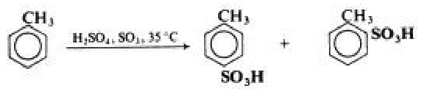
Sólo para ArH *muy reactivos*

9. **Reacción de Kolbe.** Estudiada en la sección 28.11. *Sólo para fenoles*

10. **Reacción de Reimer-Tiemann.** Estudiada en la sección 28.12. *Sólo para fenoles*

14.2 Efectos de grupos sustituyentes

Como el benceno, el tolueno experimenta sustitución electrofílica aromática: sulfonación, por ejemplo. Aunque son posibles tres productos monosulfonados, en realidad esta reacción sólo da cantidades apreciables de dos de ellos: los isómeros *orto* y *para*.



+ 6% *m*-isómero

Tolueno — Acido *p*-toluensulfónico 62% — Acido *o*-toluensulfónico 32%

El benceno y el tolueno son insolubles en ácido sulfúrico, mientras que los ácidos sulfónicos son muy solubles. La desaparición de la capa de hidrocarburo indica que se ha completado la reacción. Al ser agitado a temperatura ambiente con ácido sulfúrico fumante, el benceno reacciona completamente entre 20 y 30 minutos, mientras que el tolueno lo hace entre uno y dos minutos.

El estudio de la nitración, halogenación y alquilación de Friedel-Crafts da resultados análogos. De alguna manera, el grupo alquilo hace más reactivo al anillo bencénico que el benceno no sustituido, y *dirige* el reactivo atacante a las posiciones anulares *orto* y *para*.

Por otra parte, y para considerar un ejemplo diferente, se ha encontrado que el nitrobenceno se sustituye de forma más lenta que el benceno, y que produce principalmente el *isómero meta*.

Como el metilo o el nitro, cualquier grupo unido a un anillo bencénico lo afecta en su **reactividad** y determina la **orientación** de la sustitución. Cuando un reactivo electrófilo ataca un anillo aromático, el grupo ya enlazado determina *lo fácil* que será el ataque, y *dónde* sucederá.

Cuando un grupo hace que un anillo sea más reactivo que el benceno, se llama **grupo activante**; si produce el resultado contrario, se conoce como **grupo desactivante**.

Un grupo que motiva un ataque en las posiciones ***orto*** y ***para*** es un **director *orto-para***; uno que ocasiona lo mismo en las posiciones ***meta***, se denomina **director *meta***.

En este capítulo examinaremos los métodos que se emplean para medir estos efectos sobre la reactividad y la orientación, sus resultados y una teoría que justifica dichos resultados. Evidentemente, la teoría se basa en el mecanismo más probable para la sustitución electrofílica aromática. Veremos cuál es este mecanismo y, también, algunas pruebas que lo apoyan. Primero examinemos los hechos.

14.3 Determinación de la orientación

En principio, la determinación del efecto de un grupo sobre la orientación es bastante simple. El benceno que contiene este grupo se somete a sustitución, y luego se determina la proporción de los tres isómeros en el producto. Por lo general, la identificación de cada isómero como *orto*, *meta* o *para* implica compararlo con una muestra auténtica preparada por otro método, desde una sustancia de estructura conocida. Todas estas identificaciones se remontan a determinaciones absolutas del tipo Körner (Problema 13.8, Sec. 13.11).

De esta manera, se ha encontrado que cada grupo puede colocarse en una de dos categorías: directores *orto-para* y directores *meta*. La tabla 14.1 resume la orientación de la nitración en varios bencenos sustituidos. De las cinco posiciones abiertas al ataque, tres (60 %) son *orto* y *para* con respecto al sustituyente, y dos (40 %), *meta*; si en la reacción de sustitución no hubiera selectividad, anticiparíamos que los isómeros *orto* y *para* conformarían el 60 % del producto, y el *meta*, el 40 %. En cambio, observamos que siete de los grupos dirigen el 96-100 % de la nitración a las posiciones *orto* y *para*; los seis restantes dirigen el 72-94 % a las posiciones *meta*.

Tabla 14.1 ORIENTACIÓN DE LA NITRACIÓN DE C_6H_5Y

Y	*Orto*	*Para*	*Orto* más *para*	*Meta*
$-OH$	50-55	45-50	100	indicios
$-NHCOCH_3$	19	79	98	2
$-CH_3$	58	38	96	4
$-F$	12	88	100	indicios
$-Cl$	30	70	100	indicios
$-Br$	37	62	99	1
$-I$	38	60	98	2
$-NO_2$	6.4	0.3	6.7	93.3
$-N(CH_3)_3^+$	0	11	11	89
$-CN$	—	—	19	81
$-COOH$	19	1	20	80
$-SO_3H$	21	7	28	72
$-CHO$	—	—	28	72

Tabla 14.2 ORIENTACIÓN DE LA SUSTITUCIÓN EN EL TOLUENO

	Orto	*Meta*	*Para*
Nitración	58	4	38
Sulfonación	32	6	62
Bromación	33	—	67

Un grupo determinado ocasiona el mismo tipo general de orientación —predominantemente, *orto, para*, o principalmente, *meta*— cualquiera que sea el reactivo electrofílico implicado. Sin embargo, la distribución efectiva de los isómeros puede variar de una reacción a otra. Por ejemplo, en la tabla 14.2 se compara la distribución de isómeros obtenida del tolueno por sulfonación o bromación con la lograda por nitración.

14.4 Determinación de la reactividad relativa

Un grupo se clasifica como *activante* si el anillo al cual sustituye es más reactivo que el benceno, y *desactivante*, si sucede lo contrario. Las reactividades del benceno y de uno sustituido se comparan de una de las maneras siguientes.

Puede medirse el **tiempo que requieren** las reacciones en condiciones idénticas. Así, vimos que el tolueno reacciona con ácido sulfúrico fumante entre una décima y una vigésima parte del tiempo requerido por el benceno: el tolueno es más reactivo que el benceno, por lo que —CH_3 es un grupo activante.

Puede observarse la **severidad de las condiciones** requeridas para que se verifique una reacción comparable dentro del mismo periodo de tiempo. Así, por ejemplo, el benceno se nitra en menos de una hora a 60 °C con una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico concentrados. Una nitración comparable del nitrobenceno requiere un tratamiento a 90 °C con ácido nítrico fumante y ácido sulfúrico concentrado. Evidentemente, el nitrobenceno es menos reactivo que el benceno, y el grupo nitro, —NO_2, es desactivante.

Para una comparación cuantitativa exacta en condiciones idénticas de reacción, pueden realizarse **reacciones competitivas**, donde los compuestos a comparar compiten por una cantidad limitada de un reactivo (Sec. 3.22). Si, por ejemplo, se tratan cantidades equimolares de benceno y tolueno con una cantidad pequeña de ácido nítrico (en un disolvente como nitrometano o ácido acético, que disuelve reactivos orgánicos e inorgánicos), se obtiene alrededor de 25 veces más nitrotolueno que nitrobenceno, indicando que el tolueno es 25 veces más reactivo que el benceno. Por otra parte, una mezcla de benceno y clorobenceno da un producto en el que el nitrobenceno supera los nitroclorobencenos en 30:1, demostrándose que la reactividad del clorobenceno es sólo un trigésimo de la del benceno. Por tanto, el grupo cloro se clasifica como desactivante, y el metilo, como activante. La activación o desactivación ocasionada por algunos grupos es extremadamente poderosa: la anilina, $C_6H_5NH_2$, es casi un millón de veces más reactiva que el benceno, y el nitrobenceno, $C_6H_5NO_2$, tiene alrededor de un millonésimo de la reactividad del benceno.



1   25



14.5 Clasificación de grupos sustituyentes

Los métodos descritos en las dos últimas secciones han sido utilizados para determinar los efectos de gran número de grupos sobre la sustitución electrofílica. Como se ilustra en la tabla 14.3, casi todos los grupos caen en una de dos clases: activantes y directores *orto-para*, o desactivantes y directores *meta*. Los halógenos forman una clase aparte, pues son desactivantes, pero directores *orto* y *para*.

Tabla 14.3 EFECTO DE GRUPOS EN LA SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA

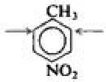
Activantes: directores *orto-para*	Desactivantes: directores *meta*
Activantes poderosos	$-NO_2$
$-NH_2$ ($-NHR$, $-NR_2$)	$-N(CH_3)_3^+$
$-OH$	$-CN$
Activantes moderados	$-COOH$ ($-COOR$)
$-OCH_3$ ($-OC_2H_5$, etc.)	$-SO_3H$
$-NHCOCH_3$	$-CHO$, $-COR$
Activantes débiles	**Desactivantes: directores *orto-para***
$-C_6H_5$	$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$
$-CH_3$ ($-C_2H_5$, etc.)	

Con sólo conocer los efectos que se resumen en esta corta lista, podemos predecir con bastante exactitud el curso de cientos de reacciones de sustitución aromática. Por ejemplo, sabemos ahora que la bromación del nitrobenceno dará principalmente el isómero *meta*, y que la reacción procederá más lentamente que la bromación del benceno. Probablemente, se requieran condiciones severas para que llegue a realizarse. Sabemos ahora, por ejemplo, que la nitración de $C_6H_5NHCOCH_3$ (*acetanilida*) producirá esencialmente los isómeros *orto* y *para*, y que será más rápida que la nitración del benceno.

Como veremos, a pesar de poder explicar estos efectos racionalmente, es necesario que el estudiante memorice las clasificaciones de la tabla 14.3, para que pueda tratar los problemas de síntesis de compuestos aromáticos con rapidez.

14.6 Orientación en bencenos disustituidos

La presencia de dos sustituyentes en un anillo complica el problema de la orientación, pero aun así frecuentemente pueden hacerse pronósticos muy definidos. En primer lugar, ambos sustituyentes pueden estar ubicados de modo tal, que la influencia directora de uno *refuerce* la del otro; por ejemplo, en I, II y III, la orientación debe ser claramente la indicada por las flechas.



I



II



III

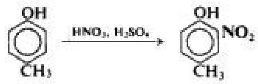
Por otra parte, cuando el efecto director de un grupo es *opuesto* al del otro, puede ser difícil predecir el producto principal. En tales casos, a menudo se obtienen mezclas complejas de varios compuestos.

Sin embargo, aun cuando hay efectos opuestos, es posible hacer predicciones de acuerdo con las generalizaciones siguientes.

(a) *Los grupos activantes poderosos por lo general se imponen a los desactivantes o activantes débiles.* Las diferencias en el poder director en la serie

$$-NH_2, -OH > -OCH_3, -NHCOCH_3 > -C_6H_5, -CH_3 > \text{directores } meta$$

son suficientemente grandes como para emplearlas en la planificación de síntesis factibles. Por ejemplo:



Producto único

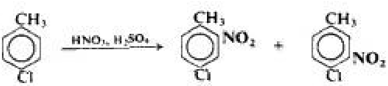


Producto principal



Producto principal

Sin embargo, debe haber una diferencia suficientemente grande entre los efectos de ambos grupos para obtener resultados claros; de otro modo, puede obtenerse un resultado como el siguiente:



58% 42%

(b) *A menudo se produce poca sustitución entre dos grupos que sean recíprocamente meta.* En muchos casos, da la impresión de que no hay suficiente espacio entre dos grupos en posiciones *meta* entre sí como para que haya sustituido apreciable, según se ilustra en IV y V:



Nitración
IV

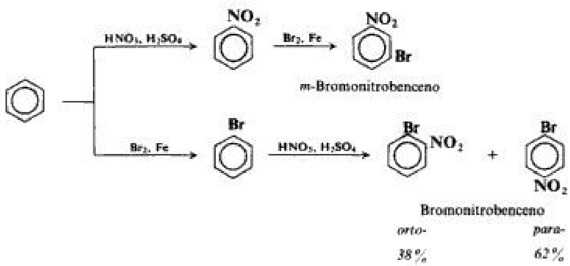


Nitración
V

14.7 Orientación y síntesis

Como se dijo anteriormente (Sec. 3.14), una síntesis de laboratorio tiene por finalidad la obtención de un solo compuesto puro. De ser posible, debemos evitar el uso de reacciones que produzcan mezcla, puesto que disminuye el rendimiento de la sustancia deseada y causa problemas difíciles de purificación. Después de tener esto en mente, veamos algunas posibilidades de aplicación de nuestros conocimientos sobre la orientación en la síntesis de compuestos aromáticos puros.

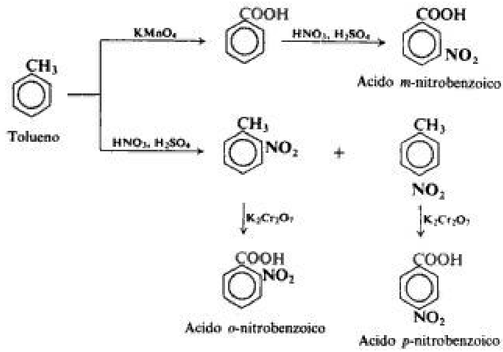
En primer lugar, *consideremos el orden en que introducimos los diversos sustituyentes en el anillo.* Así, en la preparación de los bromonitrobencenos es evidente que si nitramos primero y luego bromamos, obtenemos el isómero *meta*; en cambio, si bromamos primero y después nitramos, obtenemos una mezcla de los isómeros *orto* y *para*. Por consiguiente, el orden utilizado dependerá del isómero que deseemos.



Si, a continuación, nuestra síntesis implica la conversión de un grupo en otro, *consideraremos el momento oportuno para esta conversión.* La oxidación de un grupo metilo, por ejemplo, da un carboxilo (Sec. 15.11). En la preparación de los ácidos nitrobenzoicos desde el tolueno, el producto específico obtenido depende de que se oxide o nitre primero.

La sustitución controlada por un activante da una mezcla de los isómeros *orto* y *para*. Sin embargo, a menudo debemos hacer uso de dichas reacciones, como en los ejemplos presentados. Por lo general, es posible obtener el isómero *para* puro por cristalización fraccionada de la mezcla, que al ser el isómero el más simétrico es el menos soluble (Sección 15.4), y cristaliza mientras el disolvente aún retiene el soluble isómero *orto*. Por

supuesto, algo del isómero *para* permanece en la solución, contaminando al isómero *orto*, que es, por tanto, difícil de purificar. Como veremos, a menudo se usan procedimientos especiales para preparar isómeros *orto*.



En el caso especial de los nitrocompuestos, las diferencias en sus puntos de ebullición son suficientemente apreciables como para poder obtener los isómeros *orto* y *para* en forma pura por destilación fraccionada. Como resultado, muchos compuestos aromáticos se preparan mejor no por sustitución directa, sino por conversión de un grupo en otro. A fin de cuentas, se parte originalmente de un nitrocompuesto. Estos métodos de conversión los estudiaremos más adelante.

14.8 Mecanismo de la nitración

Ahora que hemos apreciado los efectos que ejercen los grupos sustituyentes sobre la orientación y la reactividad en la sustitución electrofílica aromática, veamos si podemos justificarlos. El primer paso es examinar el mecanismo para la reacción. Comencemos con la nitración utilizando benceno como sustrato aromático.

El mecanismo generalmente aceptado para la nitración con una mezcla de ácidos sulfúrico y nítrico (la «mezcla ácida» tan empleada por los químicos orgánicos) implica la serie de reacciones siguiente:

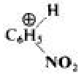
(1) $$HONO_2 + 2H_2SO_4 \rightleftharpoons H_3O^+ + 2HSO_4^- + \oplus NO_2$$
Ion nitronio

(2) $$\oplus NO_2 + C_6H_6 \longrightarrow C_6H_5^{\oplus}(H)(NO_2)$$ *Lenta*

(3) $$C_6H_5^{\oplus}(H)(NO_2) + HSO_4^- \longrightarrow C_6H_5{-}NO_2 + H_2SO_4$$ *Rápida*

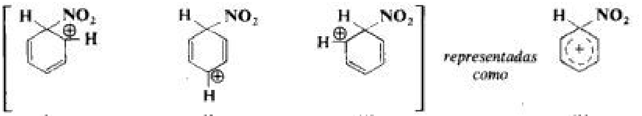
El paso (1) genera el **ion nitronio**, $\oplus NO_2$, que es partícula electrófila que realmente ataca al anillo bencénico. Esta reacción es un equilibrio ácido-base, en el que el ácido sulfúrico sirve de ácido, y el ácido nítrico, mucho más débil, de base. Podemos considerar que el ácido sulfúrico, muy fuerte, induce al ácido nítrico a ionizar en el sentido $HO^- \cdots {}^+NO_2$, en vez de hacerlo en el usual $H^+ \ldots {}^-ONO_2$. El ion nitronio es bien conocido, puesto que existe en sales como el perclorato de nitronio, $NO_2{}^+ClO_4{}^-$, y el fluoroborato de nitronio, $NO_2{}^+BF_4{}^-$. De hecho, George Olah (Sec. 5.17) comprobó que estas sales de nitronio estables, disueltas en disolventes como el nitrometano o el ácido acético, nitran compuestos aromáticos suavemente, a temperatura ambiente y con rendimientos elevados.

Como necesita electrones, el ion nitronio los encuentra particularmente disponibles en la nube π del anillo bencénico, de modo que en el paso (2) se une a uno de los carbonos por medio de un enlace covalente, generando el carbocatión



que a menudo se denomina *ion bencenonio.*

¿Cuál es la estructura de este carbocatión? Podemos representarlo por tres estructuras (I, II y III), que sólo difieren en las ubicaciones de los dobles enlaces y de la carga positiva. Por tanto, el verdadero ion debe ser un híbrido de resonancia de estas tres estructuras.



I II III IV

Desde luego, esto significa que la carga positiva no se encuentra localizada sobre un solo átomo de carbono, sino que está distribuida sobre la molécula, y es particularmente intensa sobre los carbonos *orto* y *para*, con respecto al que lleva el grupo $—NO_2$. (Más adelante veremos que esta distribución *orto-para* es significativa.) La dispersión de la carga positiva sobre la molécula por la resonancia estabiliza este ion con respecto a uno con carga localizada. Considerando la estabilidad del benceno original, que este ion llegue a formarse probablemente se debe a esa estabilización por resonancia. A veces, el carbocatión híbrido se representa como en IV, donde la línea de puntos representa enlaces parciales debidos a los electrones π deslocalizados.

Hasta aquí, la reacción es similar a la adición a alquenos: una partícula electrófila, atraída por los electrones π, se une a la molécula para generar un carbocatión. Pero el destino de este ion es diferente al del correspondiente a un alqueno; la unión de un grupo básico al ion bencenonio para dar el producto de adición destruiría el carácter aromático del anillo. En cambio, el ion básico, $HSO_4{}^-$, quita un ion hidrógeno (paso 3) para dar el producto de sustitución, que retiene el anillo estabilizado por resonancia. Habíamos visto que la pérdida de un protón es una de las reacciones típicas de un carbocatión (Sec. 7.15). En este caso, es la reacción *preferencial.*

Como en otras reacciones de carbocationes analizadas, el paso más difícil es la *formación* del carbocatión (paso 2). Una vez generado, el carbocatión pierde rápidamente un ion hidrógeno (paso 3) para dar los productos. (Daremos pruebas de esto en Sec. 14.14.)

En consecuencia, la sustitución electrofílica es un proceso por etapas, igual que la adición electrofílica, que pasa por un carbocatión intermediario. Sin embargo, los dos procesos difieren en el destino del carbocatión. Aunque el mecanismo de la nitración pueda ser el mejor establecido entre los mecanismos de las demás reacciones de sustitución aromática, resulta claro que todas las reacciones siguen el mismo curso.

14.9 Mecanismo de la sulfonación

La sulfonación de muchos compuestos aromáticos implica los pasos siguientes:

(1) $$2H_2SO_4 \rightleftharpoons H_3O^+ + HSO_4^- + SO_3$$

(2) $$SO_3 + C_6H_6 \rightleftharpoons C_6H_5^{\oplus}(H)(SO_3^-)$$ *Lenta*

(3) $$C_6H_5^{\oplus}(H)(SO_3^-) + HSO_4^- \rightleftharpoons C_6H_5{-}SO_3^- + H_2SO_4$$ *Rápida*

(4) $$C_6H_5{-}SO_3^- + H_3O^+ \rightleftharpoons C_6H_5{-}SO_3H + H_2O$$ *Equilibrio muy a la izquierda*

De nuevo, el primer paso, que genera el trióxido de azufre electrófilo, es simplemente un equilibrio ácido-base, esta vez entre moléculas de ácido sulfúrico. Para la sulfonación utilizamos a menudo ácido sulfúrico con un exceso de SO_3. Aun cuando no se haga esto, el electrófilo es SO_3, formado en el paso (1).



En el paso (2), el reactivo electrófilo, SO_3, se une al anillo bencénico para generar el carbocatión intermediario. Aunque el trióxido de azufre no tiene carga positiva, es electrónicamente deficiente y, por tanto, ácido.

El paso (3) es la pérdida de un protón para dar el producto de sustitución estabilizado por resonancia: esta vez el anión del ácido bencenosulfónico se disocia fuertemente, por ser un ácido fuerte (paso 4).

Con algunos sustratos aromáticos y a cierta acidez, el electrófilo puede ser HSO_3^+ o moléculas que transfieren con facilidad SO_3 o HSO_3^+ al anillo aromático.

14.10 Mecanismo de la alquilación de Friedel-Crafts

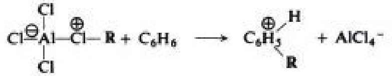
En la alquilación de Friedel-Crafts, el electrófilo típico es un carbocatión generado por un equilibrio ácido-base, esta vez en el sentido de Lewis:

(1) $$RCl + AlCl_3 \rightleftharpoons AlCl_4^- + R^{\oplus}$$

(2) $$R^{\oplus} + C_6H_6 \rightleftharpoons C_6H_5^{\oplus}(H)(R)$$ *Lenta*

(3) $$C_6H_5^{\oplus}(H)(R) + AlCl_4^- \rightleftharpoons C_6H_5{-}R + HCl + ACl_3$$ *Rápida*

En ciertos casos, no se halla involucrado un carbocatión libre. En cambio, se transfiere el grupo alquilo —con un par de electrones menos— directamente al anillo aromático desde el complejo polar, I, que forman el $AlCl_3$ y el halogenuro de alquilo:



I *Lenta*

El electrófilo es entonces (a) R^+ o (b) una molécula como I, que puede *transferir* con facilidad R^+ al anillo aromático. *Esta dualidad de mecanismo es corriente en la sustitución electrofílica aromática.* En ambos casos, el ácido de Lewis R^+ es desplazado de RCl por el otro ácido de Lewis, el $AlCl_3$.

Describimos la reacción de Friedel-Crafts como una sustitución electrofílica y, desde el punto de vista del anillo aromático, efectivamente lo es. Sin embargo, como un ácido reacciona con una base, también un electrófilo reacciona con un nucleófilo, una molécula que proporciona los electrones que busca el primero. Por consiguiente, desde el punto de vista opuesto, esta reacción consiste en un ataque nucleofílico del anillo aromático sobre el grupo del complejo I. El ion $AlCl_4^-$ es un grupo saliente mejor que el Cl^-; aquí, el ácido de Lewis, $AlCl_3$, cumple el mismo propósito que un ácido de Lowry-Brønsted en la protonación de un alcohol (Sec. 5.25).

Cuando consideremos la reacción de Friedel-Crafts como herramienta de síntesis (Sección 15.7), descubriremos que, en su sentido más amplio, esta reacción implica reactivos diferentes de los halogenuros de alquilo, y otros ácidos de Lewis que el cloruro de aluminio: BF_3, $SnCl_4$, HF, y aun H^+.

14.11 Mecanismo de la halogenación

La halogenación aromática implica los pasos que se ilustran para la cloración.

(1) $$Cl_2 + FeCl_3 \rightleftharpoons \overset{\ominus}{Cl_3Fe}-\overset{\oplus}{Cl}-Cl \quad \text{II}$$

(2) $$\overset{\ominus}{Cl_3Fe}-\overset{\oplus}{Cl}-Cl \;(\text{II}) + C_6H_6 \longrightarrow C_6H_5^{\oplus}(H)(Cl) + FeCl_4^- \qquad \textit{Lenta}$$

(3) $$C_6H_5^{\oplus}(H)(Cl) + FeCl_4^- \longrightarrow C_6H_5-Cl + HCl + FeCl_3 \qquad \textit{Rápida}$$

El paso clave (2) es la unión de cloro positivo al anillo aromático. Sin embargo, parece poco probable que esté involucrado un ion Cl^+ libre. En cambio, se combina cloruro férrico con Cl_2 para formar el complejo II, del que se transfiere cloro, sin sus electrones, directamente al anillo.

Hemos visto que la adición de halógenos a los alquenos (Sec. 8.14) consiste también en un ataque con halógeno positivo para formar un carbocatión intermediario. Sin embargo, los electrones π muy sueltos del alqueno lo hacen más reactivo, por lo que se transfiere halógeno positivo directamente de la molécula X_2, con pérdida de Cl^-. La molécula de benceno menos reactiva necesita la ayuda de un ácido de Lewis, y la reacción procede con la pérdida del mejor grupo saliente, el $FeCl_4^-$. Sin embargo, los compuestos aromáticos más reactivos, es decir, aquellos con electrones π más disponibles, reaccionan con halógenos en ausencia de ácidos de Lewis.

14.12 Desulfonación. Mecanismo de la protonación

Cuando se calienta un ácido sulfónico aromático con ácido acuoso hasta 100-175°, se convierte en ácido sulfúrico y un hidrocarburo aromático. Esta *desulfonación* es la inversión exacta del proceso de sulfonación por el que se obtuvo el ácido sulfónico original.

$$\underset{\substack{\text{Hidrocarburo}\\ \textit{Volátil}}}{C_6H_6} + H_2SO_4 \overset{H^+}{\rightleftharpoons} \underset{\substack{\text{Ácido sulfónico}\\ \textit{No volátil}}}{C_6H_5SO_3H} + H_2O$$

Aplicando los principios usuales de los equilibrios, podemos elegir condiciones que lleven la reacción en la dirección que nos convenga. Para sulfonar, empleamos un gran exceso de ácido sulfúrico concentrado o fumante: la alta concentración del agente sulfonante y una baja concentración de agua (o su eliminación por reacción con SO_3) desplazan el equilibrio hacia la formación del ácido sulfónico. Para desulfonar, usamos ácido diluido y a menudo pasamos vapor sobrecalentado por la mezcla reaccionante: la elevada concentración de agua y la eliminación del relativamente volátil hidrocarburo por destilación con vapor, desplazan el equilibrio hacia el hidrocarburo.

(1) $$C_6H_5{-}SO_3^- + H^+ \rightleftharpoons \overset{\oplus}{C_6H_5}\begin{smallmatrix} H \\ SO_3^- \end{smallmatrix}$$

(2) $$\overset{\oplus}{C_6H_5}\begin{smallmatrix} H \\ SO_3^- \end{smallmatrix} \rightleftharpoons C_6H_6 + SO_3$$

De acuerdo con el principio de reversibilidad microscópica (Sec. 7.25), el mecanismo de desulfonación debe corresponder exactamente a la inversión del de sulfonación. Esta reacción es otro ejemplo de sustitución electrofílica aromática: el electrófilo es el protón, H^+, y la reacción es una *protonación* o, más específicamente, una *protodesulfonación*.

La sulfonación es excepcional entre las reacciones de sustitución electrofílica aromática. También lo es en otro aspecto: en la sulfonación, el hidrógeno ordinario (protio) es desplazado de un anillo aromático unas dos veces más rápidamente que el deuterio. Ambas propiedades están relacionadas y dan, como apreciaremos en la sección 14.14, una descripción más detallada de la sulfonación y de la sustitución electrofílica aromática en general.

14.13 Mecanismo de la sustitución electrofílica aromática: resumen

Cualquiera que sea el reactivo específico involucrado, parece que las reacciones de sustitución electrofílica aromática proceden por un solo mecanismo. Para el reactivo YZ esto puede resumirse como sigue:

(1) $$C_6H_6 + Y^+ \longrightarrow \overset{\oplus}{C_6H_5}\begin{smallmatrix} H \\ Y \end{smallmatrix} \qquad \textit{Lenta}$$

(2) $$\overset{\oplus}{C_6H_5}\begin{smallmatrix} H \\ Y \end{smallmatrix} + :Z^- \longrightarrow C_6H_5{-}Y + H{:}Z \qquad \textit{Rápida}$$

El mecanismo comprende dos pasos esenciales: (1) el ataque de un reactivo electrofílico al anillo, para formar un carbocatión, $\overset{\oplus}{C_6H_5}\genfrac{}{}{0pt}{}{H}{Y}$

y (2) extracción de un protón al carbocatión por alguna base. En cada caso hay una reacción ácido-base preliminar que genera la partícula atacante. Sin embargo, la verdadera sustitución está contenida en estos dos pasos.

La mayor parte del apoyo a este mecanismo proviene de pruebas sobre la naturaleza de la partícula atacante en cada una de estas reacciones; es decir, evidencia del carácter *electrofílico* de la sustitución. A su vez, estas pruebas provienen en gran medida de estudios cinéticos, complementados con otras observaciones: el poder nitrante de sales de nitronio (Sec. 14.8), por ejemplo, o transposiciones parecidas a las de carbocationes en algunas alquilaciones de Friedel-Crafts (Problema 14.3). La naturaleza electrófila de estas reacciones se ve apoyada ampliamente por el hecho de que otros procesos que muestran las mismas características de reactividad y orientación también se ajustan al mismo esquema del mecanismo.

Veamos ahora pruebas de otro tipo: la evidencia de efectos isotópicos.

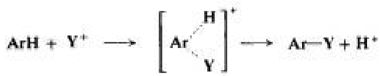
14.14 Mecanismo de la sustitución electrofílica aromática: dos etapas

Hasta ahora sólo hemos hablado de pruebas que indican que estas reacciones son electrofílicas, y revelan cuáles son los electrófilos más probables. Sin embargo, lo anterior representa sólo parte del mecanismo. Aceptando que la sustitución es electrofílica, ¿cómo sabemos que la sustitución electrofílica aromática implica *dos* etapas,

(1)  **Lenta:** *determina la velocidad*

(2)  **Rápida**

en lugar de *una sola.*

(1a) 

¿Cómo sabemos que, de estas dos etapas, la primera es mucho más lenta que la segunda?

La respuesta se encuentra en una serie de estudios iniciados por Lars Melander (Universidad de Gotenburgo) y ampliados por muchos otros investigadores. Se sometieron a nitración, bromación y alquilación de Friedel-Crafts varios compuestos aromáticos marcados con deuterio o tritio, y se encontró que en todas estas reacciones el deuterio o el tritio es reemplazado a la *misma* velocidad que el protio: *no hay efecto isotópico significativo.*

Hemos visto (Sec. 7.17) que un enlace carbono-deuterio se rompe más lentamente que uno carbono-protio, y un enlace carbono-tritio, aún más lentamente. Tales efectos isotópicos primarios son considerables: k^H/k^D puede valer de 5 a 8, y k^H/k^T, alrededor del doble. Luego, ¿cómo interpretamos el hecho de que no hay efecto isotópico en estos casos? Si la velocidad del reemplazo de los diversos isótopos del hidrógeno es la misma, sólo puede significar que las reacciones *cuya velocidad estamos comparando* no implican la ruptura de un enlace carbono-hidrógeno.

Esta interpretación concuerda con nuestro mecanismo. La velocidad de la sustitución completa está determinada por la unión lenta del reactivo electrofílico al anillo aromático para formar el carbocatión, que, una vez generado, *pierde rápidamente un ion hidrógeno* — protón o deuterón— para dar el producto. Por consiguiente, la etapa (1) es *la que determina la velocidad.* Puesto que no implica la ruptura de un enlace carbono-hidrógeno, su velocidad —y, en consecuencia, la de todo el proceso— es independiente del isótopo específico de hidrógeno presente.

Si la sustitución consistiera en *una sola* etapa, como en (1a), ésta necesariamente determinaría la velocidad y, puesto que comprende la ruptura de un enlace carbono-hidrógeno, se observaría un efecto isotópico. O bien, si la etapa (2) de la serie de dos pasos fuera suficientemente lenta con respecto a la (1) en afectar a la velocidad global, también observaríamos un efecto isotópico. [La sulfonación *muestra*, de hecho, un pequeño efecto isotópico y, como se verá más adelante, precisamente por esta razón. Sin embargo, incluso en la sulfonación, el control de la velocidad total lo ejerce la etapa (1).]

Por tanto, la ausencia de efectos isotópicos establece no sólo las dos etapas de la sustitución electrofílica aromática, sino también la velocidad relativa de cada una. La unión del electrófilo a un átomo de carbono del anillo es el paso difícil (véase Fig. 14.2), pero sería igualmente difícil si el carbono llevara protio o deuterio. El paso siguiente, la pérdida de un ion hidrógeno, es fácil. Aunque más lenta para el deuterio que para el protio, en realidad no implica diferencia: ligeramente más rápida o más lenta, su velocidad no afecta a la del proceso completo.

Consideremos este punto más en detalle (Fig. 14.2, detalle). Cada carbocatión formado, I(H) o I(D), continúa a producto, puesto que la barrera energética hacia la derecha (por



I(H) I(D)

delante de carbocatión) —ligeramente más alta para el deuterio o ligeramente más baja para el protio— es considerablemente inferior que hacia la izquierda (detrás del carbocatión); pero esta última es E_{act} para la etapa (1) *invertida*. La reacción inversa debe ser mucho más

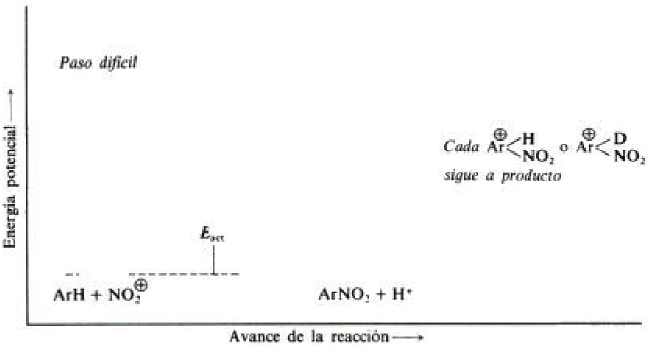
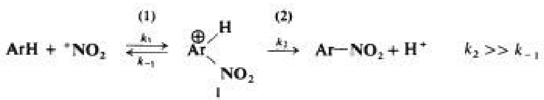


Fig. 14.2 Nitración. La formación del carbocatión es la etapa determinante de la velocidad; es igualmente rápida tanto si se encuentra protio (H) como deuterio (D) en el punto de ataque. Todos los carbocationes siguen a producto. No hay efecto isotópico y la nitración es irreversible.

lenta que la etapa (2), si la (1) verdaderamente ha de ser la que determine la velocidad (véase Sec. 5.16). Resumiendo en función de las *constantes de velocidad*, *k*, para las diversas etapas, tenemos:



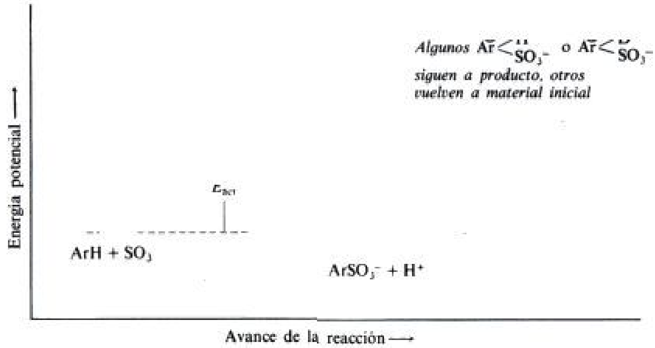


Fig. 14.3 Sulfonación. Algunos carbocationes siguen a producto, otros vuelven a material inicial. Hay efecto isotópico y la sulfonación es reversible.

Podemos apreciar por qué la nitración y reacciones similares no son reversibles. En la inversa de la nitración, el nitrobenceno (la reacción 2 invertida) se protona para formar el carbocatión I; por supuesto, éste es el mismo que el ion I generado en la nitración, y hace lo mismo: (re)genera nitrobenceno.

A diferencia de la mayoría de las otras reacciones de sustitución, la sulfonación presenta un efecto isotópico moderado: el hidrógeno ordinario (protio) es desplazado de un anillo aromático casi el doble de rápido que el deuterio. ¿Significa esto que la sulfonación procede por un mecanismo diferente que la nitración, uno que conste de una sola etapa? Es casi indudable que no.

$$\mathrm{ArH + SO_3} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{II}}{\overset{\oplus}{\mathrm{Ar}}}\!\!<^{\mathrm{H}}_{\mathrm{SO_3^-}} \xrightarrow{k_2} \mathrm{Ar{-}SO_3^- + H^+} \qquad k_2 \sim k_{-1}$$

(1) (2)

La sulfonación se distingue de la mayoría de las reacciones de sustitución electrofílica por ser reversible. Esto nos da la pista. La reversibilidad significa que el carbocatión II puede perder SO_3 para formar el hidrocarburo. Evidentemente, en este caso la reacción (2) *no* es mucho más rápida que la reacción invertida (1). En la sulfonación, las barreras energéticas a ambos lados del carbocatión II deben ser aproximadamente de la misma altura: algunos iones siguen en una dirección y otros en la contraria (Fig. 14.3). Ahora bien, tanto si el carbocatión es II(D) como si es II(H), la barrera izquierda (detrás de él) es de la misma altura. Pero para subir la barrera derecha (por delante) debe romperse un enlace carbono-hidrógeno, por lo que esta barrera es más elevada para el carbocatión II(D) que para el II(H). Vuelven más iones deuterados que ordinarios al material inicial, de modo que la sulfonación total es más lenta para el benceno deuterado. Por tanto, la forma particular de la curva de energía potencial que permite la reversibilidad de la sulfonación, también admite observar un efecto isotópico.

Utilizando sustratos aromáticos seleccionados especialmente —los muy impedidos— pueden detectarse efectos isotópicos en otros tipos de sustitución aromática, incluso en la nitración. En ciertas reacciones puede variarse deliberadamente el *tamaño* del isótopo por medio de cambios en las condiciones experimentales, de forma que aparece una dependencia de la velocidad relativa de (2) y la inversa de (1). No hay duda de que todas estas reacciones siguen el mismo mecanismo de dos etapas, pero con diferencias en las formas de las curvas de energía potencial. Con los efectos isotópicos, el químico dispone de una sonda muy delicada para el estudio de los mecanismos de reacciones orgánicas.

14.15 Reactividad y orientación

Hemos visto que ciertos grupos activan el anillo bencénico y dirigen la sustitución a las posiciones *orto* y *para*, mientras otros lo desactivan y dirigen la sustitución a posiciones *meta* (excepto los halógenos). Veamos si pueden justificarse estos efectos de acuerdo con los principios recién aprendidos.

En primer lugar, debemos recordar que reactividad y orientación son una cuestión de la velocidad relativa de reacción. Se dice que el metilo activa el anillo porque lo hace reaccionar *más rápidamente* que el benceno; orienta a *orto* y *para* porque hace que esas posiciones reaccionen *más rápidamente* que las *meta*.

Sabemos que la velocidad de la sustitución electrofílica aromática queda determinada por la misma etapa lenta, cualquiera que sea el reactivo implicado; el ataque del electrófilo sobre el anillo para generar un carbocatión:

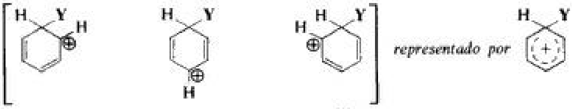
$$C_6H_6 + Y^+ \longrightarrow C_6H_5\overset{\oplus}{}\!\!<^{H}_{Y}$$

Lenta: *determina la velocidad*

Por tanto, toda diferencia en la velocidad de la sustitución se debe a diferencias en la velocidad de esta etapa.

Para reacciones muy relacionadas, una diferencia en la velocidad de formación de carbocationes está determinada en gran medida por una diferencia en E_{act}, es decir, por una diferencia en la estabilidad de los estados de transición. Como en otras reacciones de carbocationes estudiadas, los factores que estabilizan al ion por dispersión de la carga positiva deben estabilizar, por la misma razón, al carbocatión incipiente del estado de transición. Aquí también cabe esperar que el carbocatión más estable se forme con mayor velocidad. Por tanto, nos concentraremos en las estabilidades relativas de los carbocationes.

En la sustitución electrofílica aromática, el carbocatión intermediario es un híbrido de estructuras I, II y III, donde la carga positiva se distribuye alrededor del anillo, siendo más fuerte en las posiciones *orto* y *para* con respecto al átomo de carbono atacado.

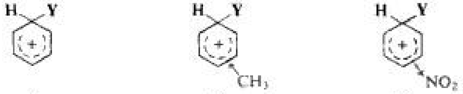


I II III IV

Un grupo ya unido al anillo bencénico debe afectar a la estabilidad del carbocatión, dispersando o intensificando la carga positiva, según su naturaleza sea de atracción o liberación de electrones. Por la estructura del ion (I-III), resulta evidente que el efecto estabilizador o desestabilizador debe ser especialmente importante cuando dicho grupo tenga una unión *orto* o *para* con el átomo de carbono atacado.

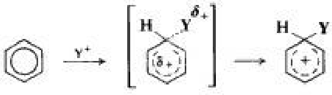
14.16 Teoría de la reactividad

Para comparar la velocidad de sustitución en el benceno, tolueno y nitrobenceno, confrontamos las estructuras de los carbocationes que genera cada uno de los tres compuestos:



I II III

El grupo metilo (II) tiende a neutralizar la carga positiva liberando electrones y haciéndose, por tanto, más positivo a sí mismo. Esta dispersión de la carga estabiliza el carbocatión. El efecto inductivo estabiliza de la misma forma la carga positiva que se desarrolla en el estado de transición y la reacción se acelera.

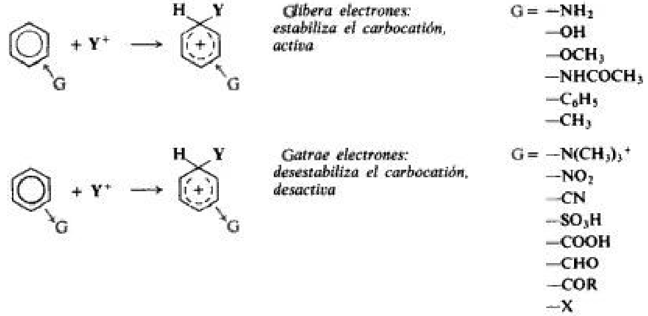


Estado de transición: *carga positiva en desarrollo* — Carbocatión: *carga positiva completa*

En cambio, el grupo $—NO_2$ ejerce un efecto inductivo de atracción de electrones (III): esto tiende a intensificar la carga positiva, desestabiliza el carbocatión y hace que la reacción sea más lenta.

Así pues, la reactividad en la sustitución electrofílica aromática depende de la tendencia de un grupo sustituyente a la liberación o atracción de electrones. **Un grupo que libera electrones activa el anillo, y uno que los atrae, lo desactiva.**

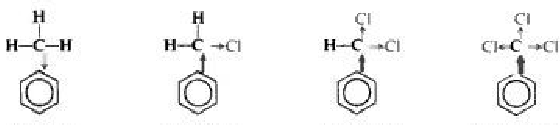
Sustitución electrofílica aromática



Otros grupos alquilo liberan electrones, igual que el $—CH_3$ y, como éste, activan el anillo. Por ejemplo, el *t*-butilbenceno es 16 veces más reactivo que el benceno en la nitración. La liberación de electrones por $—NH_2$ y —OH, y por sus derivados $—OCH_3$ y $—NHCOCH_3$, no se debe a su efecto inductivo, sino a la resonancia. Esto se estudiará más adelante (Sec. 14.18).

Nos hemos familiarizado ya con el efecto de atracción electrónica de los halógenos (Sección 5.25). La carga positiva completa del grupo $—N(CH_3)_3^+$ tiene, por supuesto, un fuerte poder de atracción electrónica. En los otros grupos desactivantes (como $—NO_2$, —CN, —COOH), el átomo adyacente al anillo está unido a oxigeno o nitrógeno por medio de un enlace múltiple. Estos átomos electronegativos atraen los electrones π móviles, dejando electrónicamente deficiente al átomo adyacente al anillo. Para compensar esta deficiencia, dicho átomo extrae electrones del anillo.

Sería de esperar que el reemplazo de hidrógeno en el $—CH_3$, por halógeno, redujera la tendencia a liberar electrones del grupo, convirtiéndolo quizá en otro que los libere, y efectivamente ése es el caso. En la nitración, el tolueno es 25 veces más reactivo que el benceno; el cloruro de bencilo tiene un tercio de la reactividad del benceno, por lo que el grupo $—CH_2Cl$ es desactivante débil. Un reemplazo adicional de hidrógeno por halógeno para dar los grupos $—CHCl_2$ y $—CCl_3$, resulta en una desactivación más fuerte.



Activante — Desactivante débil — Desactivante moderado — Desactivante fuerte

14.17 Teoría de la orientación

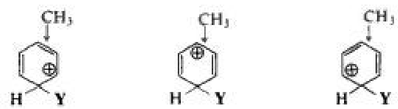
Antes de justificar la orientación en la sustitución electrofílica, examinemos los hechos.

Un grupo activante activa todas las posiciones del anillo bencénico: incluso las *meta* son más reactivas que cualquier otra posición individual del propio benceno. Dirige a *orto* y *para* porque las activa más que a la *meta*.

Un grupo desactivante desactiva todas las posiciones del anillo, incluso las *meta*. Dirige *meta* simplemente, porque desactiva las posiciones *orto* y *para* más que a las *meta*.

Así, tanto la orientación *orto-para* como la *meta* surgen de la misma forma: **el efecto de cualquier grupo —sea activante o desactivante— es más intenso en las posiciones *orto* y *para*.**

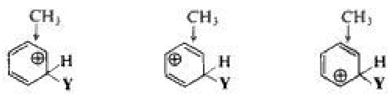
Para apreciar si esto es lo esperado, comparemos, por ejemplo, los carbocationes generados por el ataque en las posiciones *para* y *meta* del tolueno, un compuesto con un grupo activante. Cada uno de ellos es un híbrido de tres estructuras: I-III para *para*, IV-VI para *meta*. En una de estas seis estructuras, la II, la carga positiva se encuentra ubicada en el carbono que tiene el $—CH_3$. Aunque este libera electrones para todas las posiciones del anillo, lo hace más intensamente hacia el carbono más cercano. Por consiguiente, la estructura II es una particularmente estable. Debido a la contribución de esta estructura II, el carbocatión híbrido que resulta del ataque a la posición *para* es más estable que el resultante del ataque a la posición *meta*. Por tanto, la sustitución es más rápida en *para* que en *meta*.



I II III

Especialmente estable: carga sobre carbono con sustituyente

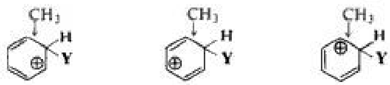
Ataque ***para***



IV V VI

Ataque ***meta***

De igual forma, puede apreciarse que el ataque a una posición *orto* (VII a IX) también genera un carbocatión más estable, por la contribución de IX, que el ataque en *meta*.



VII VIII IX

Especialmente estable: carga sobre carbono con sustituyente

Ataque ***orto***

Consecuentemente, en el tolueno, la sustitución *orto-para* es más rápida que la *meta*, porque la liberación de electrones por $—CH_3$ es más efectiva durante el ataque a las posiciones *orto* y *para* con respecto a él.

Comparemos, a continuación, los carbocationes formados por el ataque a las posiciones *para* y *meta* del nitrobenceno, un compuesto con un grupo desactivante. Cada uno de ellos es un híbrido de tres estructuras, X a XII para el ataque *para*, y XIII a XV para el *meta*. En una de las seis estructuras, la XI, la carga positiva está ubicada en el átomo de carbono que porta el grupo $—NO_2$. Aunque $—NO_2$ atrae electrones desde todas las posiciones, lo hace más intensamente desde el carbono más cercano, por lo que éste, ya positivo, demuestra poca

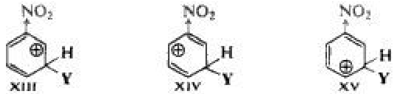


X XI XII

Especialmente inestable: carga sobre carbono con sustituyente

Ataque *para*

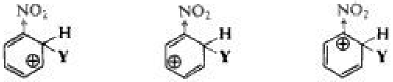
tendencia a acomodar la carga positiva del carbocatión. Por tanto, la estructura XI es particularmente inestable y no contribuye a estabilizar el ion que resulta del ataque en la posición *para*. Se entiende que para el ataque en la posición *para*, el ion es un híbrido de sólo dos estructuras, X y XII; la carga positiva se restringe principalmente a sólo *dos* átomos de carbono. Es menos estable que el ion que resulta del ataque en la posición *meta*, que es un híbrido de tres estructuras, con la carga positiva acomodada por *tres* átomos de carbono. En consecuencia, la sustitución *para* ocurre más lentamente que la *meta*.



XIII XIV XV

Ataque *meta*

Igualmente, puede apreciarse que el ataque en la posición *orto* (XVI a XVIII) genera un carbocatión menos estable, debido a la inestabilidad de XVIII, que un ataque en una posición *meta*.



XVI XVII XVIII

Especialmente inestable: carga sobre carbono con sustituyente

Ataque *orto*

Por tanto, en el nitrobenceno la sustitución *orto, para* es más lenta que la *meta*, porque la atracción electrónica del $—NO_2$ es más efectiva durante el ataque en las posiciones *orto* y *para* con respecto a él.

Vemos así que tanto la orientación *orto, para* por grupos activantes, como la *meta* por grupos desactivantes, son consecuencia lógica de la estructura del carbocatión intermediario, cuya carga es máxima en las posiciones *orto* y *para* con respecto al punto de ataque Un grupo unido a esas posiciones puede ejercer allí su efecto más intenso, tanto activando como desactivando.

El comportamiento anormal de los halógenos que dirigen *orto* y *para*, a pesar de ser desactivante, resulta de una combinación de dos factores que se oponen. Esto será estudiado en la sección 14.19.

14.18 Liberación de electrones por resonancia

En la sustitución electrofílica aromática, según vimos, un grupo sustituyente afecta a la *reactividad* y *la orientación* por su tendencia a atraer o liberar electrones. De momento, sólo hemos considerado esta tendencia en función de efectos inductivos; es decir, como efectos debidos a la electronegatividad del grupo implicado.

Sin embargo, ciertos grupos ($-NH_2$ y $-OH$, y sus derivados) actúan como activantes poderosos en la sustitución electrofílica aromática, a pesar de contener átomos electronegativos, para los cuales puede comprobarse que, en otras situaciones, ejercen efectos inductivos de atracción de electrones. Si nuestro enfoque del problema es correcto, estos grupos deben donar electrones por otro medio que no sean sus efectos inductivos. Se cree que lo hacen por un efecto de resonancia. Pero antes de analizar esto último, revisemos un poco lo estudiado sobre el nitrógeno y el oxígeno.

A pesar de ser electronegativo, el nitrógeno del grupo $-NH_2$ es básico y tiende a compartir su último par de electrones para adquirir una carga positiva. Al igual que el amoniaco acepta un protón para formar el ion amonio (NH_4^+), los compuestos orgánicos relacionados con el amoniaco aceptan protones para generar iones amonio sustituidos.

$$\ddot{N}H_3 + H^+ \longrightarrow NH_4^+ \qquad R\ddot{N}H_2 + H^+ \longrightarrow RNH_3^+$$

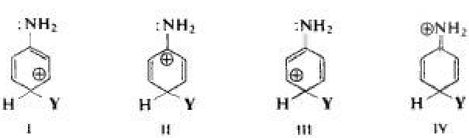
$$R_2\ddot{N}H + H^+ \longrightarrow R_2NH_2^+ \qquad R_3\ddot{N} + H^+ \longrightarrow R_3NH^+$$

El grupo $-OH$ presenta una basicidad similar, aunque más débil. Ya nos hemos familiarizado con los iones oxonio, ROH_2^+.

$$H_2\ddot{O} + H^+ \longrightarrow H_3O^+ \qquad R\ddot{O}H + H^+ \longrightarrow ROH_2^+$$

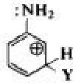
Los efectos del $-NH_2$ y $-OH$ en la sustitución electrofílica aromática pueden explicarse si suponemos que el nitrógeno y el oxígeno comparten más de un par de electrones con el anillo y pueden acomodar una carga positiva.

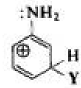
El carbocatión generado por el ataque *para* con respecto al grupo $-NH_2$ de la anilina se considera, por ejemplo, un híbrido no sólo de estructuras I, II y III, con cargas positivas acomodadas sobre carbonos anulares, sino también de estructura IV, donde la carga positiva la tiene el nitrógeno. La estructura IV es particularmente estable, porque en ella *todos los átomos* (excepto el hidrógeno, por supuesto) *tienen octetos electrónicos completos*. Este carbocatión es mucho más estable que el obtenido por ataque al benceno, o el que resulta por ataque *meta* al grupo $-NH_2$ de la anilina (V a VII). En ninguno de estos casos es posible una estructura como IV. (Compárense las estabilidades de los iones NH_4^+ y CH_3^+, por ejemplo. Aquí no se trata de cuál átomo, nitrógeno o carbono, puede acomodar mejor una carga positiva; es cuestión de identificar el átomo que tiene un octeto electrónico completo.)

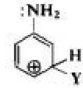


Ataque *para*

Especialmente estable: cada átomo tiene octeto

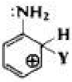

V

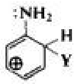

VI

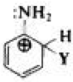

VII

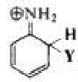
Ataque *meta*

El examen de las estructuras correspondientes (VIII a XI) indica que el ataque *orto* es muy similar al *para*:


VIII


IX


X


XI

Especialmente estable: cada átomo tiene octeto

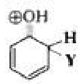
Ataque *orto*

Así, la sustitución en anilina es mucho más rápida que la sustitución en benceno, y se realiza predominantemente en las posiciones *orto* y *para* al $—NH_2$.

Del mismo modo se explica la activación y orientación *orto,para* del grupo —OH, que se deben a la contribución de estructuras como XII y XIII, donde todo átomo tiene un octeto electrónico completo:


XII

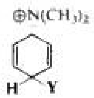
Ataque *para*


XIII

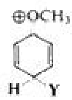
Ataque *orto*

Los efectos similares de los derivados del $—NH_2$ y —OH se justifican por la contribución de estructuras semejantes (ilustradas sólo para el ataque *para*):


$—NHCH_3$


$—N(CH_3)_2$


$—NHCOCH_3$


$—OCH_3$

En grupos como éstos, la tendencia del oxígeno y el nitrógeno a compartir más de un par de electrones con un anillo aromático se comprueba en muchas a otras circunstancias, que se estudiarán más adelante (Secs. 27.3 y 28.7).

Gran parte de lo expuesto recientemente nos debería parecer familiar. En la sección 10.15 vimos que el orbital p lleno de un átomo de oxígeno puede solapar al orbital p vacío de un carbono adyacente deficiente en electrones, proporcionándole así los electrones que necesita. Aquí se implica básicamente lo mismo, excepto que por medio del solapamiento con el sistema π conjugado del anillo de bencenonio un elemento como el oxígeno puede proporcionar electrones a carbonos electrónicamente deficientes más remotos.

14.19 Efecto del halógeno en la sustitución electrofílica aromática

Los halógenos son excepcionales en cuanto a su efecto en la sustitución electrofílica aromática: son desactivantes, sin embargo dirigen *orto* y *para*. La desactivación es característica de la atracción electrónica, mientras la orientación *orto-para* es característica de la liberación de electrones. ¿Puede el halógeno liberar y atraer electrones?

La respuesta es *afirmativa*. El halógeno atrae electrones por su efecto inductivo, y los libera por su efecto de resonancia. Cabe suponer que los grupos $—NH_2$ y —OH también pueden actuar así, pero en este caso el efecto de resonancia, mucho más intenso, predomina fuertemente sobre el otro. Para un halógeno, ambos efectos están más equilibrados y se observa que operan ambos.

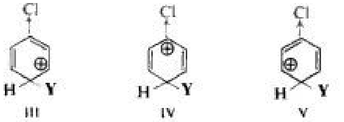
Consideremos primero la **reactividad**. El ataque electrofílico al benceno genera el carbocatión I, y el ataque al clorobenceno, el ion II. El efecto inductivo de atracción de electrones que ejerce el cloro intensifica la carga positiva en el carbocatión II, hace al ion menos estable y provoca una reacción más lenta.



I II

—Cl atrae electrones: desestabiliza al carbocatión desactiva el anillo

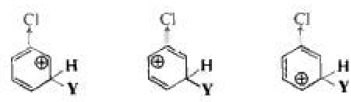
Ahora, para comprender la **orientación**, comparemos las estructuras de los carbocationes formados por el ataque en las posiciones *para* y *meta* del clorobenceno. Cada uno de ellos es un híbrido de tres estructuras, III a V para *para*, VI a VIII para *meta*. En una de estas seis estructuras, la IV, la carga positiva se halla ubicada en el carbono unido al cloro. Por medio de su efecto inductivo, el cloro atrae más intensamente los electrones del carbono unido a él, haciendo especialmente inestable la estructura IV. Como antes, esperamos que IV contribuya poco al híbrido, que debería ser, por tanto, menos estable que el ion híbrido que resulta del ataque en las posiciones *meta*. Por consiguiente, si sólo estuviera involucrado el efecto inductivo, esperaríamos desactivación, además de orientación *meta*.



III IV V

Especialmente inestable: carga sobre carbono con sustituyente

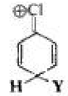
Ataque *para*



VI VII VIII

Ataque *meta*

Sin embargo, la existencia de iones halogenonio (Sec. 9.6) indica que un halógeno puede compartir más de un par de electrones y acomodar una carga positiva. Si aplicamos esta idea al problema en consideración, ¿qué encontramos? El ion generado por el ataque en *para* no sólo es un híbrido de estructuras III a V, sino también de estructura IX, donde el cloro tiene una carga positiva y está unido al anillo por medio de un doble enlace. Esta estructura debe ser relativamente estable, porque cada uno de sus átomos (salvo el hidrógeno, por supuesto)



IX

Relativamente estable: cada átomo tiene octeto

Ataque *para*

tiene un octeto electrónico completo. (La estructura IX es exactamente análoga a las que se propusieron para justificar la activación y orientación *orto, para* originadas por —NH_2 y —OH.) Dicha estructura no es posible para el ion que resulta del ataque *meta.* La estructura IX estabiliza el ion que resulta del ataque *para* en la medida en que contribuye al híbrido, haciéndolo más estable que el generado en el ataque *meta.* Aunque no podríamos haber pronosticado la importancia relativa de los dos factores —la inestabilidad de IV y la estabilización por IX—, el resultado indica que la contribución de IX es la más importante.

De la misma manera, puede observarse que el ataque en una posición *orto* también da un ion (X a XIII) estabilizado por el acomodo de la carga positiva en el cloro.



X XI XII XIII

XII: *Especialmente inestable: carga sobre carbono con sustituyente*

XIII: *Relativamente estable: cada átomo tiene octeto*

Ataque *orto*

Por su efecto inductivo, el halógeno tiende a atraer electrones, desestabilizando así el carbocatión intermediario. Este efecto se hace sentir para el ataque en todas las posiciones, pero es más marcado para el ataque en las posiciones *orto* y *para* al halógeno.

Por su efecto de resonancia, el halógeno tiende a liberar electrones, con lo que estabiliza el carbocatión intermediario. Esta liberación sólo es efectiva para el ataque en las posiciones *orto* y *para* al halógeno.

El efecto inductivo es más fuerte que el de resonancia y produce atracción neta de electrones —y, por tanto, desactivación— para el ataque en todas las posiciones. El efecto de resonancia tiende a oponerse al inductivo para el ataque en las posiciones *orto* y *para*, por lo que aminora más la desactivación en éstas que en *meta.*

De esta forma, la reactividad está controlada por el efecto inductivo más fuerte, y la orientación, por el de resonancia, que, aunque más débil, es más selectivo.

En la adición electrofílica a halogenuros vinílicos (Sec. 10.15) observamos que el halógeno desempeñaba el mismo papel dual como sustituyente en la formación de un carbocatión. También allí la reactividad está controlada por el efecto inductivo, y la orientación, por el de resonancia.

Hemos establecido así que un solo concepto estructural —la formación de un doble enlace parcial entre halógeno y carbono— contribuye a justificar las propiedades químicas poco comunes de compuestos aparentemente tan diferentes como los halogenuros de arilo y los de vinilo. Las estructuras que comprenden halógeno con doble enlace, que probablemente tienen una contribución importante, no sólo para los iones bencenonio, sino también para los halogenuros de arilo originales (Sec. 29.6), ciertamente no parecen concordar con nuestro concepto usual de racionalidad (Sec. 10.10). Sin embargo, la evidencia nos obliga, por su propio peso, a aceptar la idea de que ciertos enlaces carbono-halógeno poseen carácter de dobles. Si esta idea nos parece extraña, simplemente demuestra que, después de todo, sabemos muy poco sobre la estructura molecular.

14.20 Relación con otras reacciones de carbocationes

En resumen, podemos decir que la reactividad y la orientación en la sustitución electrofílica aromática están determinadas por la velocidad de la formación de los carbocationes intermediarios. Estas velocidades son paralelas a las estabilidades de dichos iones, que están determinadas por las tendencias a la liberación o atracción electrónica de los grupos sustituyentes.

Un grupo puede liberar o atraer electrones por medio de un efecto inductivo, uno de resonancia o por ambos. Estos efectos sólo se oponen entre si para los grupos —NH_2 y —OH (y sus derivados) y para los halógenos, —X. El efecto de resonancia es el más importante para —NH_2 y —OH. Para —X están más equilibrados: los halógenos son excepcionales por ser grupos desactivantes, pero son directores *orto, para*.

Hemos justificado hechos en la sustitución electrofílica aromática de la misma forma que la reactividad en la sustitución S_N1 y la eliminación E1; la facilidad relativa en la deshidratación de alcoholes, y la reactividad y orientación en la adición electrofílica a alquenos: cuanto más estable es el carbocatión, mayor es la velocidad de su formación; cuanto más rápido se forma el carbocatión, mayor es la velocidad de la reacción.

En todo este proceso consideramos la estabilidad de un carbocatión sobre una misma base: **la dispersión o concentración de carga** debida a la liberación o atracción de electrones por parte de los sustituyentes. Veremos cómo el enfoque que operó bien para la eliminación, adición y sustitución electrofílica aromática, también funciona para la *sustitución nucleofílica aromática* (Sec. 29.9), en la que se desarrolla una carga *negativa*. Finalmente, observaremos que este tratamiento ayudará a comprender la *acidez* o *basicidad* de compuestos como los ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, aminas y fenoles.

PROBLEMAS

1. Dénse las estructuras y los hombres de los principales productos que se obtienen por monobromación anular de cada uno de los siguientes compuestos. Indíquese, en cada caso, si la bromación será más rápida o más lenta que para el benceno.

(a) acetanilida ($C_6H_5NHCOCH_3$)
(b) yodobenceno
(c) *sec*-butilbenceno
(d) *N*-metilanilina ($C_6H_5NHCH_3$)
(e) benzoato de etilo ($C_6H_5COOC_2H_5$)
(f) acetofenona ($C_6H_5COCH_3$)
(g) etil fenil éter ($C_6H_5OC_2H_5$)
(h) difenilmetano ($C_6H_5CH_2C_6H_5$)
(i) benzonitrilo (C_6H_5CN)
(j) benzotrifluoruro ($C_6H_5CF_3$)
(k) bifenilo ($C_6H_5—C_6H_5$)

2. Dénse las estructuras y los nombres de los principales productos orgánicos obtenidos por mononitración de:

(a) *o*-nitrotolueno
(b) *m*-dibromobenceno
(c) *p*-nitroacetanilida (p-$O_2NC_6H_4NHCOCH_3$)
(d) *m*-dinitrobenceno
(e) *m*-cresol (m-$CH_3C_6H_4OH$)
(f) *o*-cresol
(g) *p*-cresol
(h) *m*-nitrotolueno
(i) *p*-xileno (p-$C_6H_4(CH_3)_2$)
(j) ácido tereftálico (p-$C_6H_4(COOH)_2$)
(k) sulfato ácido de anilinio ($C_6H_5NH_3{}^+HSO_4{}^-$)

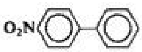
3. Dénse las estructuras y los nombres de los principales productos orgánicos obtenidos por nosulfonación de:

(a) ciclohexilbenceno
(b) nitrobenceno
(c) anisol ($C_6H_5OCH_3$)
(d) ácido bencenosulfónico
(e) aldehído salicílico (o-HOC_6H_4CHO)
(f) *m*-nitrofenol
(g) *o*-fluoroanisol
(h) *o*-nitroacetanilida (o-$O_2NC_6H_4NHCOCH_3$)
(i) *o*-xileno
(j) *m*-xileno
(k) *p*-xileno

4. Dispónganse los siguientes compuestos en orden de reactividad hacia la nitración anular, colocando arriba el más reactivo, y abajo, el menos reactivo.

(a) benceno, mesitileno (1,3,5-$C_6H_3(CH_3)_3$), tolueno, *m*-xileno, *p*-xileno
(b) benceno, bromobenceno, nitrobenceno, tolueno
(c) acetanilida ($C_6H_5NHCOCH_3$), acetofenona ($C_6H_5COCH_3$), anilina, benceno
(d) ácido tereftálico, tolueno, ácido *p*-toluico (p-$CH_3C_6H_4COOH$), *p*-xileno
(e) clorobenceno, *p*-cloronitrobenceno, 2,4-dinitroclorobenceno
(f) 2,4-dinitroclorobenceno, 2,4-dinitrofenol
(g) *m*-dinitrobenceno, 2,4-dinitrotolueno

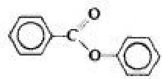
5. Para cada uno de los siguientes compuestos, indíquese cuál será el anillo atacado en la nitración, y dénse las estructuras de los productos principales.

(a) 

p-Nitrobifenilo

(b) 

m-Nitrodifenilmetano

(c) 

Benzoato de fenilo

6. Ordénense los compuestos de cada conjunto de acuerdo con su reactividad en la sustitución electrofílica. En cada grupo, indíquese cuál daría el porcentaje más alto de isómero *meta* y cuál el menor.

(a) $C_6H_5N(CH_3)_3{}^+$, $C_6H_5CH_2N(CH_3)_3{}^+$, $C_6H_5CH_2CH_2N(CH_3)_3{}^+$, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_3{}^+$
(b) $C_6H_5NO_2$, $C_6H_5CH_2NO_2$, $C_6H_5CH_2CH_2NO_2$
(c) $C_6H_5CH_3$, $C_6H_5CH_2COOC_2H_5$, $C_6H_5CH(COOC_2H_5)_2$, $C_6H_5C(COOC_2H_5)_3$

7. Hay pruebas de que el grupo fenilo, C_6H_5—, tiene un efecto inductivo de atracción de electrones. Sin embargo, cada anillo del bifenilo, C_6H_5—C_6H_5, es más reactivo que el beneceno en la sustitución electrofílica, siendo los productos principales los isómeros *orto* y *para*. Considerando la resonancia, indíquese cómo pueden justificarse la reactividad y la orientación.

8. Hay indicios de que la reacción HNO_3 y H_2SO_4 para generar $^+NO_2$ (resumida en una sola ecuación, Sec. 14.8) en realidad implica tres pasos; el más lento es el segundo, el que realmente produce $^+NO_2$. ¿Puede sugerirse una serie de reacciones razonables? (*Indicación*: Sec. 5.25.)

9. El tratamiento del *ácido sulfanílico* (p-$H_2NC_6H_4SO_3H$) con tres moles de bromo produce 2,4,6-tribromoanilina. El 4-hidroxi-1,3-bencenodisulfónico da ácido pícrico, 2,4,6-trinitrofenol, al ser tratado con ácido nítrico. (a) Desarróllese el mecanismo más probable para el reemplazo del —SO_3H por —Br y por —NO_2. (b) ¿A qué clase general de reacción orgánica pertenecen éstas?

10. Utilizando sólo pasos individuales conocidos, desarróllese un mecanismo probable para la reacción siguiente:

$$C_6H_5C(CH_3)_3 + Br_2(AlBr_3) \longrightarrow C_6H_5Br + HBr + (CH_3)_2C{=}CH_2$$

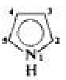
11. Según lo expuesto en este capítulo, predíganse los productos principales para cada una de las reacciones siguientes:

(a) $(CH_3)_3\overset{+}{N}CH{=}CH_2$ + HI
(b) $CH_2{=}CHCF_3$ + $HBr(AlBr_3)$
(c) ¿Cuál es la función del $AlBr_3$ en (b)? ¿Por qué es necesario?

12. Se trata de determinar que existe un efecto isotópico en un tipo determinado de sustitución, donde el electrófilo Y reemplaza un hidrógeno de un anillo aromático. Para cada uno de los siguientes casos, indíquese lo que se *haría* y *esperaría observar* si hubiera un efecto isotópico. (Pueden analizarse cuantitativamente mezclas de isómeros. El espectrómetro de masas indicará qué porcentaje del hidrógeno de un compuesto corresponde a deuterio, pero no la ubicación de éste en una molécula.)

(a) C_6H_6 y C_6D_6 se hacen reaccionar por separado, pero en condiciones idénticas.
(b) Una mezcla 50:50 de C_6H_6 y C_6D_6 se hace reaccionar con una cantidad limitada del reactivo.
(c) Se hace reaccionar anisol y [4-D]anisol por separado. (Tanto el reloj como el espectrómetro de masas están en reparación cuando se realiza este experimento en particular.)
(d) Se hace reaccionar [1,3,5-D_3]benceno (1,3,5-trideuterobenceno).

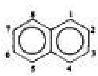
13. En el problema 10 (Cap. 13) se explicó la aromaticidad del compuesto heterocíclico *pirrol*.



Pirrol

Entre sus propiedades aromáticas se encuentra la tendencia a sufrir sustitución electrofílica aromática, que se efectúa con muchísima facilidad (como los derivados más reactivos del benceno) y predominantemente en la posición 2. Dibujando todas las estructuras de resonancia pertinentes, justifíquese en detalle (a) su elevada reactividad y (b) la orientación de la sustitución. (*Indicación*: Véase Sec. 14.18.)

14. En el problema 13 (Cap. 13) se justificó la aromaticidad del hidrocarburo polinuclear *naftaleno*. Este compuesto sufre sustitución electrofílica aromática con facilidad y, en el caso de la



Naftaleno

bromación y nitración, predominantemente en la posición 1. ¿Cómo se justifica la orientación observada? (*Indicación*: Dibújense todas las estructuras resonantes pertinentes, y examínense con atención.)

15. Indíquense todos los pasos para la síntesis de laboratorio de los siguientes compuestos, comenzando con benceno o tolueno y utilizando todos los reactivos alifáticos e inorgánicos necesarios. (Revísense las instrucciones generales en el recuadro del final del capítulo 5. Supóngase que puede separarse un isómero *para* de una mezcla *orto,para*, en forma pura.)

(a) *p*-nitrotolueno
(b) *p*-bromonitrobenceno
(c) *p*-diclorobenceno
(d) ácido *m*-bromobencenosulfónico

(e) ácido *p*-bromobencenosulfónico
(f) ácido *p*-bromobenzoico
(g) ácido *m*-bromobenzoico
(h) 1,3,5-trinitrobenceno
(i) 2-bromo-4-nitrotolueno
(j) ácido 2-bromo-4-nitrobenzoico
(k) ácido 4-bromo-3-nitrobenzoico
(l) ácido 3,5-dinitrobenzoico
(m) 4-nitro-1,2-dibromobenceno
(n) 2-nitro-1,4-diclorobenceno

16. Indíquense todos los pasos en las síntesis de laboratorio siguientes, empleando todo reactivo alifático e inorgánico que sea necesario. (Síganse las otras instrucciones del Problema 15.)
(a) 4-nitro-2,6-dibromoanisol, del anisol ($C_6H_5OCH_3$)
(b) ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico, del *o*-nitrotolueno
(c) 2,4,6-tribromoanilina, de la anilina
(d) 2,4-dinitroacetanilida, de la acetanilida ($C_6H_5NHCOCH_3$)
(e) ácido 5-nitroisoftálico, del *m*-xileno
(f) ácido 4-nitroisoftálico, del *m*-xileno
(g) ácido 2-nitrotereftálico, del *p*-xileno (dos métodos)
(h) ¿Qué método es preferible en (g)? ¿Por qué?

Compuestos aromáticos-alifáticos

Arenos y sus derivados

15.1 El anillo aromático como un sustituyente

En los dos capítulos anteriores estudiamos al anillo aromático —principalmente en el benceno y sus derivados sencillos— como lugar de reacción: en especial, la sustitución electrofílica. Vimos cómo se realiza esta reacción y cómo los sustituyentes que se encuentran unidos al anillo afectan a la reactividad y la orientación.

Cambiemos ahora nuestro enfoque, como hicimos para el doble enlace carbono-carbono; veamos al anillo aromático no como un grupo funcional, sino como *sustituyente*. Encontraremos que el anillo aromático ejerce efectos poderosos, que se asemejan de muchas maneras a los del doble enlace por una buena razón: también son el resultado de una *conjugación*. Al anillo aromático puede unirse cualquiera —o dos, o tres— de docenas de sustituyentes diferentes que *modifican* los efectos del anillo, convirtiendo a los grupos fenilo sustituidos en las sondas más ampliamente utilizadas para conocer las demandas electrónicas de las reacciones orgánicas.

Volvamos a cada una de las familias de compuestos y a los tipos de reacciones que hemos tratado, y observemos los efectos ejercidos por el anillo aromático. Comencemos por los hidrocarburos.

15.2 Hidrocarburos aromáticos-alifáticos: arenos

Por lo estudiado hasta aquí, sabemos qué propiedades químicas esperar de un hidrocarburo alifático; es decir, de un alcano, alqueno o alquino. Sabemos qué comportamiento químico esperar del hidrocarburo aromático matriz, el benceno. Sin embargo, muchos compuestos importantes no son alifáticos ni aromáticos, sino que contienen tanto unidades alifáticas como aromáticas; los hidrocarburos de este tipo se denominan colectivamente **arenos**. El *etilbenceno*, por ejemplo, contiene un anillo bencénico y una cadena lateral alifática.



Etilbenceno

¿Qué tipo de propiedades químicas cabe esperar de uno de estos hidrocarburos mixtos aromáticos-alifáticos? En primer lugar, es de suponer que presente *dos* conjuntos de propiedades químicas. El anillo del etilbenceno debería sufrir la sustitución electrofílica



o-Nitroetilbenceno p-Nitroetilbenceno

Productos principales

Más fácil que para el benceno



1-Bromo-1-feniletano

(Bromuro de α-feniletilo)

Único producto

Más fácil que para el etano

aromática característica del benceno, y la cadena lateral, la sustitución de radicales libres característica del etano. En segundo lugar, las propiedades de cada parte de la molécula deberían sufrir modificaciones por la presencia de la otra: el grupo etilo debería modificar las propiedades del anillo, y éste, a su vez, las propiedades alifáticas de la cadena lateral.

Este diagnóstico es correcto. Así, por ejemplo, el tratamiento del etilbenceno con ácidos nítrico y sulfúrico introduce un grupo nitro en el anillo; el tratamiento con bromo en presencia de luz introduce un átomo de bromo en la cadena lateral. Pero, debido al grupo etilo, la nitración procede con más facilidad que con el benceno y se efectúa principalmente en las posiciones *orto* y *para* con respecto al etilo. Debido al anillo, la bromación resulta más fácil que con el etano y se realiza exclusivamente en el carbono adyacente al anillo. De este modo, *cada parte de la molécula afecta a la* **reactividad** *de la otra y determina la* **orientación** *del ataque*.

De los arenos, examinaremos primero aquellos que, como el etilbenceno, están constituidos por unidades aromáticas y de alcanos: los *alquilbencenos*. Hemos analizado los efectos (Cap. 14) de los grupos alquilo sobre las reacciones que se efectúan en el anillo aromático, como la nitración. Nos concentraremos ahora en el otro aspecto de esta acción recíproca, examinando los efectos del anillo aromático sobre las reacciones que se realizan en la cadena lateral.

Las reacciones de los alquilbencenos nos conducirán hacia derivados con halógenos en la cadena lateral, por lo que trataremos su química. A su vez, esto nos llevará a compuestos

aromáticos alquénicos (*alquenilbencenos*) y aromáticos alquínicos (*alquinilbencenos*). Aquí, trataremos lo que básicamente es química familiar —sustitución por radicales libres, sustitución nucleofílica, eliminación, y adición electrofílica y por radicales libres. Nuestra preocupación principal será la de observar cómo todo esto se ve afectado por la presencia *del anillo aromático.*

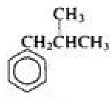
15.3 Estructura y nomenclatura de los arenos y sus derivados

El más simple de los alquilbencenos, el metilbenceno, recibe el nombre especial de **tolueno**. Los compuestos con cadenas laterales más largas se nombran anteponiendo a la palabra *benceno* el nombre del grupo alquilo, como, por ejemplo, *etilbenceno*, *n-propilbenceno*, *isobutilbenceno*.

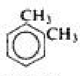

Tolueno


Etilbenceno


n-Propilbenceno


Isobutilbenceno

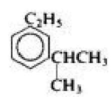
Los más simples de los dialquilbencenos, los dimetilbencenos, reciben el nombre especial de **xilenos**: *o-xileno*, *m-xileno* y *p-xileno*. Los dialquilbencenos que contienen un grupo metilo se nombran como derivados del tolueno, mientras que otros se denominan anteponiendo a la palabra *benceno* los nombres de ambos alquilos. Un compuesto con una cadena lateral muy

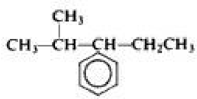

o-Xileno


m-Xileno


p-Xileno


p-Etiltolueno


m-Etilisopropilbenceno


2-Metil-3-fenilpentano

complicada puede denominarse como un *fenilalcano* (C_6H_5 = **fenilo**). Los compuestos con más de un anillo bencénico siempre se denominan como derivados de los alcanos.


Difenilmetano


1,2-Difeniletano

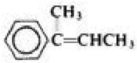
El alquenilbenceno más sencillo recibe el nombre especial de **estireno**. Los demás se suelen denominar como alquenos sustituidos y ocasionalmente como bencenos sustituidos. Los alquinilbencenos se denominan como alquinos sustituidos.



Estireno
(Vinilbenceno)
(Feniletileno)



Alilbenceno
(3-Fenilpropeno)



2-Fenil-2-buteno



Fenilacetileno

Los halogenuros orgánicos que derivan de los arenos son de dos tipos. Si el halógeno está ligado directamente al anillo aromático, el compuesto es un *halogenuro de arilo*, y su fórmula general es ArX, donde Ar = fenilo o un fenilo sustituido. Los halogenuros de arilo difieren tanto de los de alquilo en preparación y propiedades que serán tratados en capítulo aparte (Cap. 29).

Si el halógeno no está unido al anillo directamente, el compuesto es un *halogenuro de aralquilo*, un halogenuro de alquilo que casualmente contiene un grupo aromático; su química es esencialmente la de otros halogenuros de alquilo, aunque modificada por la presencia del sustituyente arilo. Estudiaremos en este capítulo dicho tipo de compuesto.

Un halogenuro de arilo o de aralquilo se denomina según el esquema visto para compuestos halogenados (Secs. 3.10, 5.4 y 13.11): denominamos el compuesto de referencia y añadimos como prefijos *cloro*, *bromo*, etc. Algunos halogenuros de aralquilo se denominan corrientemente como halogenuros de alquilo sustituidos. El grupo $C_6H_5CH_2$— recibe el nombre especial de **bencilo**.



Bromobenceno
Un halogenuro de arilo



Bromuro de bencilo



Bromuro de *p*-nitrobencilo



Cloruro de α-feniletilo
1-Fenil-1-cloroetano



Cloruro de β-feniletilo
2-Fenil-1-cloroetano

De manera similar, también los compuestos hidroxilados que derivan de arenos son de dos tipos. Si el —OH está unido directamente al anillo aromático, se trata de un *fenol*, con propiedades especiales propias (Cap. 28). Si el —OH no está directamente ligado al anillo, el compuesto es un *alcohol* aril-sustituido, con las propiedades que suponemos para un alcohol.



Alcohol bencílico



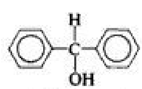
Alcohol α-feniletílico
1-Feniletanol



Alcohol β-feniletílico
2-Feniletanol



Alcohol *m*-bromobencílico



Difenilmetanol
(Difenilcarbinol)

15.4 Propiedades físicas

Como compuestos de baja polaridad, los alquilbencenos tienen propiedades físicas esencialmente iguales a las de los hidrocarburos ya estudiados. Son insolubles en agua, pero bastante solubles en disolventes no polares, como el éter, el tetracloruro de carbono y la ligroína. Casi siempre son menos densos que el agua. Como se aprecia en la tabla 15.1, los puntos de ebullición aumentan con el incremento del peso molecular; el aumento del punto de ebullición son los 20-30 grados usuales por cada átomo de carbono.

Tabla 15.1 HIDROCARBUROS AROMÁTICOS-ALIFÁTICOS

Nombre	Fórmula	P.f. °C	P.e. °C	Densidad relativa (a 20 °C)
Benceno	C_6H_6	5.5	80	0.879
Tolueno	$C_6H_5CH_3$	−95	111	0.866
o-Xileno	$1,2\text{-}C_6H_4(CH_3)_2$	−25	144	0.880
m-Xileno	$1,3\text{-}C_6H_4(CH_3)_2$	−48	139	0.864
p-Xileno	$1,4\text{-}C_6H_4(CH_3)_2$	13	138	0.861
Hemimeliteno	$1,2,3\text{-}C_6H_3(CH_3)_3$	−25	176	0.895
Seudocumeno	$1,2,4\text{-}C_6H_3(CH_3)_3$	−44	169	0.876
Mesitileno	$1,3,5\text{-}C_6H_3(CH_3)_3$	−45	165	0.864
Prehniteno	$1,2,3,4\text{-}C_6H_2(CH_3)_4$	−6.5	205	0.902
Isodureno	$1,2,3,5\text{-}C_6H_2(CH_3)_4$	−24	197	
Dureno	$1,2,4,5\text{-}C_6H_2(CH_3)_4$	80	195	
Pentametilbenceno	$C_6H(CH_3)_5$	53	231	
Hexametilbenceno	$C_6(CH_3)_6$	165	264	
Etilbenceno	$C_6H_5C_2H_5$	−95	136	0.867
n-Propilbenceno	$C_6H_5CH_2CH_2CH_3$	−99	159	0.862
Cumeno	$C_6H_5CH(CH_3)_2$	−96	152	0.862
n-Butilbenceno	$C_6H_5(CH_2)_3CH_3$	−81	183	0.860
Isobutilbenceno	$C_6H_5CH_2CH(CH_3)_2$		171	0.867
sec-Butilbenceno	$C_6H_5CH(CH_3)C_2H_5$	−83	173.5	0.864
t-Butilbenceno	$C_6H_5C(CH_3)_3$	−58	169	0.867
p-Cimeno	$1,4\text{-}CH_3C_6H_4CH(CH_3)_2$	−70	177	0.857
Bifenilo	$C_6H_5C_6H_5$	70	255	
Difenilmetano	$C_6H_5CH_2C_6H_5$	26	263	
Trifenilmetano	$(C_6H_5)_3CH$	93	360	
1,2-Difeniletano	$C_6H_5CH_2CH_2C_6H_5$	52	284	
Estireno	$C_6H_5CH{=}CH_2$	−31	145	0.907
trans-Estilbeno	*trans*-$C_6H_5CH{=}CHC_6H_5$	124	307	
cis-Estilbeno	*cis*-$C_6H_5CH{=}CHC_6H_5$	6		
1,1-Difenileteno	$(C_6H_5)_2C{=}CH_2$	9	277	1.02
Trifenileteno	$(C_6H_5)_2C{=}CHC_6H_5$	73		
Tetrafenileteno	$(C_6H_5)_2C{=}C(C_6H_5)_2$	227	425	
Fenilacetileno	$C_6H_5C{\equiv}CH$	−45	142	0.930
Difenilacetileno	$C_6H_5C{\equiv}CC_6H_5$	62.5	300	

Debido a que los puntos de fusión no sólo dependen del peso molecular, sino también de la forma de la molécula, su relación con la estructura es muy compleja. Sin embargo, existe una relación general entre el punto de fusión y la estructura de los compuestos aromáticos: *entre los bencenos disustituidos isómeros, generalmente el* **para** *funde a una temperatura considerablemente mayor que los otros dos.* Los xilenos, por ejemplo, hierven dentro de un intervalo de sólo seis grados. Sin embargo, sus puntos de fusión difieren ampliamente: los isómeros *orto* y *meta* se funden a −25 °C y −48 °C, respectivamente, y el *para*, a +13 °C. Puesto que la disolución, como la fusión, implica superar las fuerzas intermoleculares del cristal, no es de sorprender que *generalmente el isómero* **para** *sea el menos soluble en un determinado disolvente.*

El punto de fusión más elevado y la menor solubilidad del isómero *para*, constituyen sólo ejemplos especiales del efecto general de la simetría molecular sobre las fuerzas intracristalinas. Cuanto más simétrico es un compuesto, mejor se acomoda en una red cristalina, por lo que resulta un punto de fusión mayor y una solubilidad más baja. Los isómeros *para* son los bencenos disustituidos más simétricos (véase Fig. 15.1). Podemos apreciar (Tabla 15.1) que el 1,2,4,5-tetrametilbenceno se funde a una temperatura de 85 a 100 grados más alta que los menos simétricos 1,2,3,5- y 1,2,3,4-isómeros. Un ejemplo notable del

(*a*) (*b*)

(*c*)

Fig. 15.1 Simetría molecular y propiedades físicas: efecto de la simetría. Los xilenos (*a*) *orto*, p.f. −25 °C; (*b*) *meta*, p.f. −48 °C; (*c*) *para*, p.f. +13 °C. El isómero *para* es el más simétrico, se acomoda mejor en una red cristalina y tiene el punto de fusión más elevado y la menor solubilidad.

Benceno y tolueno: (*a*) benceno, p.f. 5 °C; (*b*) tolueno, p. f. −95 °C. El benceno, con mayor simetria, se funde 100 grados más alto que el tolueno.

efecto de la simetria sobre el punto de fusión es el del benceno y el tolueno. La introducción de un solo grupo metilo en la extremadamente simétrica molécula del benceno baja el punto de fusión de +5 °C a −95 °C (véase Fig. 15.2).

Los efectos sobre las propiedades físicas de la unión de un halógeno a una molécula de areno son los esperados de nuestro análisis de los halogenuros de alquilo (Sec. 5.6).

15.5 Fuente industrial de los alquilbencenos

Es difícil ignorar la importancia de la producción a gran escala del benceno y los alquilbencenos para la industria química y toda la economía. Al igual que los alcanos obtenidos del petróleo son prácticamente la fuente de todos los compuestos alifáticos, el benceno y los alquilbencenos dan origen a casi todos nuestros productos aromáticos. Cuando un químico desea fabricar un compuesto aromático complejo, tanto en el laboratorio como en la industria, no hace un anillo bencénico, toma un compuesto más simple que ya lo contenga y luego lo agrega pieza por pieza, hasta completar la estructura que necesita.

¿De dónde se obtienen las cantidades enormes de compuestos aromáticos simples? Hay dos grandes reservas de material orgánico: **carbón** y **petróleo**. De ellos se obtienen las sustancias aromáticas. Del alquitrán de la hulla se separan los compuestos aromáticos como tales, y se sintetizan de los alcanos del petróleo.

La mayor parte del carbón que se explota en la actualidad se convierte en coque, necesario para la fundición del hierro y del acero. Cuando se calienta el carbón en ausencia de aire, se descompone parcialmente en sustancias más simples y volátiles que se eliminan. El residuo es el *coque*. Los materiales volátiles son el *gas de hulla* y un líquido denominado **alquitrán de hulla**.

Por destilación de este alquitrán se obtienen varios compuestos aromáticos. Por coquificación, una tonelada de lignito puede dar hasta 55 kg de alquitrán, de los que pueden separarse los compuestos aromáticos siguientes: benceno, 1 kg; tolueno, 0.25 kg; xilenos, 0.05 kg; fenol, 0.25 kg; cresoles, 1 kg; naftaleno, 2.2 kg. Un kilogramo de benceno, de una tonelada de carbón, no representa un rendimiento porcentual muy alto. Sin embargo, cada

año se coquifica tanto carbón que la producción anual de benceno a partir de alquitrán es enorme.

No obstante, se necesitan cantidades aún mayores de hidrocarburos aromáticos, por lo que se sintetizan a partir de alcanos utilizando un proceso de **reformación catalítica** (Sección 12.3). Se realiza no sólo una *deshidrogenación*, como en la formación del metilciclohexano en tolueno, sino también la *ciclación* y la *isomerización*, como en la formación de tolueno a partir de *n*-heptano o 1,2-dimetilciclopentano. De forma análoga, se obtiene benceno del ciclohexano y el metilciclopentano, así como de la *hidrodesalquilación* del tolueno.

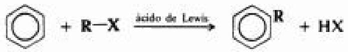
En la actualidad, la fuente *principal* de las enormes cantidades de benceno, tolueno y xilenos que se requieren para productos químicos y combustibles es el petróleo. La mitad del tolueno y de los xilenos se emplean en gasolinas de alto octanaje, donde reemplazan, en cierto sentido, a los compuestos alifáticos —inferiores como combustibles— de los cuales se obtuvieron. (Incluso se está produciendo una cantidad considerable de naftaleno, componente principal del destilado del alquitrán de hulla, a partir de los hidrocarburos del petróleo.)

15.6 Preparación de alquilbencenos

Aun cuando varios de los alquilbencenos más simples son accesibles de fuentes industriales, los compuestos más complicados deben sintetizarse por medio de los métodos que se exponen a continuación.

PREPACION DE ALQUILBENCENOS

1. **Unión de un grupo alquilo: alquilación de Friedel-Crafts.** Estudiada en las secciones 15.7 a 15.9.

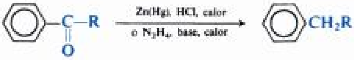


R *se puede transponer*

Acido de Lewis: $AlCl_3$, BF_3, HF, etc.

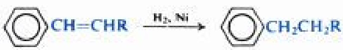
No se puede usar Ar—X *en lugar de* **R**—X

2. **Conversión de una cadena lateral.** Estudiada en la sección 21.9.



Una cetona

Reducción de Clemmensen o de Wolff-Kishner



La **alquilación de Friedel-Crafts** es muy útil, pues permite la unión directa de un grupo alquilo al anillo aromático. Sin embargo, hay varias limitaciones para su uso (Sec. 15.9), incluyendo el hecho de que el alquilo que se combina con el anillo no siempre es el mismo que el del halogenuro original. Esta **transposición** del grupo alquilo se estudia en la sección 15.8.

A menudo se dispone de compuestos aromáticos con cadenas laterales alifáticas que no son grupos alquilo simples. Se puede preparar un alquilbenceno a partir de esos compuestos convirtiendo la cadena lateral en un grupo alquilo. A pesar de que la molécula contiene un anillo aromático, esta conversión es esencialmente la preparación de un alcano con un compuesto alifático diferente. Los métodos empleados son los que ya hemos visto para la preparación de alcanos: la hidrogenación de un doble enlace carbono-carbono en una cadena lateral, por ejemplo. Muchos problemas de los alquilbencenos se resuelven considerando la química de los alcanos simples.

La más importante de las conversiones de cadenas laterales es la **reducción de cetonas** con cinc amalgamado y HCl (*reducción de Clemmensen*), o con hidracina y una base fuerte (*reducción de Wolff-Kishner*). Este método es importante porque las cetonas necesarias pueden obtenerse con facilidad por una modificación de la reacción de Friedel-Crafts que usa cloruros de ácidos (véase Sec. 21.5). Este proceso no involucra transposiciones, distinguiéndose así de la alquilación de Friedel-Crafts.

Gran parte de la importancia de los alquilbencenos se halla en un hecho que iremos viendo a medida que avancemos en este capítulo: al contrario que los alcanos, los alquilbencenos son muy útiles como precursores de los compuestos que formalmente son sus derivados —halogenuros, alcoholes y compuestos relacionados.

15.7 Alquilación de Friedel-Crafts

Si agregamos una pequeña cantidad de cloruro de aluminio anhidro a una mezcla de benceno y cloruro de metilo, se produce una reacción vigorosa, se desprende cloruro de



Tolueno

hidrógeno gaseoso y se puede aislar tolueno de la mezcla. Este es el ejemplo más sencillo de la reacción descubierta en 1877, en la Universidad de Paris, por el equipo franconorteamericano formado por los químicos Charles Friedel y James Crafts. *Considerada en sus diversas modificaciones, la reacción de Friedel-Crafts es el método más importante para unir cadenas laterales alquílicas con anillos aromáticos.*

Se puede variar cada uno de los componentes del sencillo ejemplo recién presentado. El halogenuro de alquilo puede tener un grupo más complejo que el metilo y otro halógeno distinto del cloro; en algunos casos se usan alcoholes o —especialmente en la industria— alquenos. También pueden utilizarse halogenuros de alquilo sustituidos, como cloruro de bencilo, $C_6H_5CH_2Cl$. Debido a la baja reactividad del halógeno unido a un anillo aromático (Sec. 29.5), *no pueden* emplearse halogenuros de arilo en lugar de los de alquilo.

El anillo aromático al que se une la cadena lateral puede ser el del benceno, ciertos bencenos sustituidos (principalmente alquil y halobencenos) o sistemas anulares más complejos, como naftaleno o antraceno (Cap. 34).

En lugar del cloruro de aluminio, pueden utilizarse otros ácidos de Lewis, particularmente BF_3, HF y ácido fosfórico.

La reacción procede por simple mezcla de los tres componentes. Generalmente, los únicos problemas que surgen se relacionan con la necesidad de moderar la reacción por refrigeración y fijar el halogenuro de hidrógeno gaseoso. Puesto que la unión de una cadena lateral alquílica hace al anillo más susceptible a un ataque posterior (Sec. 14.5), deben adoptarse medidas para limitar la sustitución a la *mono*alquilación. Como en la halogenación de alcanos (Sec. 2.8), esto se consigue empleando un *exceso* del hidrocarburo; en tales condiciones, el carbocatión en busca de un anillo aromático tiene mayor posibilidad de encontrar uno no sustituido que uno sustituido. Frecuentemente, el compuesto aromático cumple una función doble, sirviendo de disolvente y de reactivo.

Utilizando alcanos polihalogenados, se pueden preparar compuestos con más de un anillo aromático:

$$2C_6H_6 + CH_2Cl_2 \xrightarrow{AlCl_3} \underset{\text{Difenilmetano}}{C_6H_5CH_2C_6H_5} + 2HCl$$

$$2C_6H_6 + ClCH_2CH_2Cl \xrightarrow{AlCl_3} \underset{\text{1,2-Difeniletano}}{C_6H_5CH_2CH_2C_6H_5} + 2HCl$$

$$3C_6H_6 + CHCl_3 \xrightarrow{AlCl_3} \underset{\text{Trifenilmetano}}{C_6H_5-\overset{\overset{C_6H_5}{|}}{\underset{\underset{H}{|}}{C}}-C_6H_5} + 3HCl$$

$$3C_6H_6 + CCl_4 \xrightarrow{AlCl_3} \underset{\text{Trifenilclorometano}}{C_6H_5-\overset{\overset{C_6H_5}{|}}{\underset{\underset{Cl}{|}}{C}}-C_6H_5} + 3HCl$$

15.8 Mecanismo de la alquilación de Friedel-Crafts

En la sección 14.10 vimos que son posibles dos mecanismos para la reacción de Friedel-Crafts. Ambos comprenden sustitución electrofílica aromática, pero difieren en cuanto a la naturaleza del electrófilo.

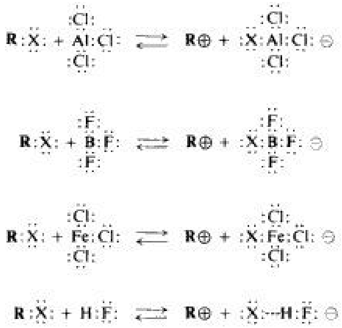
Uno de los mecanismos de la alquilación de Friedel-Crafts implica los pasos siguientes,

$$\text{(1)} \qquad R-Cl + AlCl_3 \rightleftharpoons AlCl_4^- + R\oplus$$

$$\text{(2)} \qquad R\oplus + C_6H_6 \rightleftharpoons C_6H_5{\overset{\oplus}{\,}}\!\!\begin{array}{l}\diagup R\\ \diagdown H\end{array}$$

$$\text{(3)} \qquad C_6H_5{\overset{\oplus}{\,}}\!\!\begin{array}{l}\diagup R\\ \diagdown H\end{array} + AlCl_4^- \rightleftharpoons C_6H_5-R + HCl + AlCl_3$$

en que el electrófilo es un alquil-catión. La función del cloruro de aluminio es generar dicho carbocatión por separación del halógeno en el halogenuro de alquilo. No es de extrañar que puedan funcionar del mismo modo otros ácidos de Lewis, ocupando así el lugar del cloruro de aluminio:



Carbocationes de halogenuros de alquilo

Partiendo del mecanismo recién descrito, podemos suponer que el anillo bencénico puede ser atacado por carbocationes generados de otras formas: por la acción de ácidos sobre alcoholes (Sec. 5.25) y alquenos (Sec. 8.9).

$$\mathbf{R}{-}\mathrm{OH} + \mathrm{H}^+ \rightleftharpoons \mathbf{R}{-}\mathrm{OH_2}\oplus \rightleftharpoons \mathbf{R}\oplus + \mathrm{H_2O}$$

$$-\overset{|}{\mathrm{C}}{=}\overset{|}{\mathrm{C}}- + \mathrm{H}^+ \rightleftharpoons -\overset{|}{\underset{\mathrm{H}}{\mathrm{C}}}-\overset{|}{\mathrm{C}}\oplus$$

Carbocationes de alcoholes y alquenos

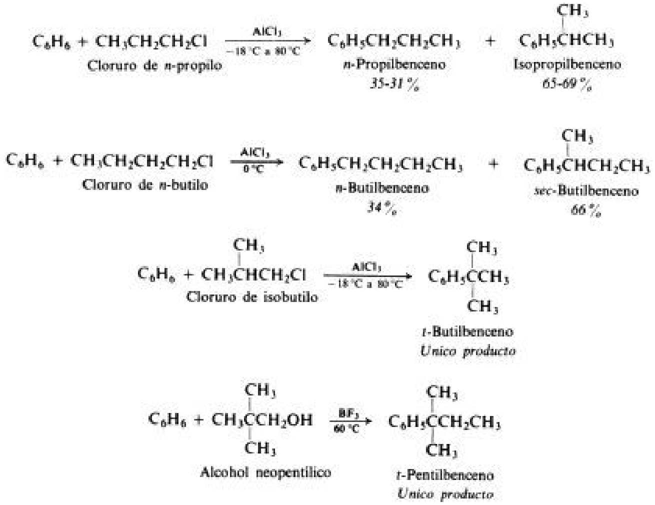
Esta suposición es correcta. En presencia de ácidos, los alcoholes y alquenos alquilan anillos aromáticos en lo que puede considerarse como una modificación de la reacción de Friedel-Crafts.

$$\underset{\text{Alcohol } t\text{-butílico}}{\mathrm{C_6H_6} + \mathrm{(CH_3)_3COH}} \xrightarrow{\mathrm{H_2SO_4}} \underset{t\text{-Butilbenceno}}{\mathrm{C_6H_5{-}C(CH_3)_3}}$$

$$\underset{\text{Isobutileno}}{\mathrm{C_6H_6} + \mathrm{(CH_3)_2C{=}CH_2}} \xrightarrow{\mathrm{H_2SO_4}} \underset{t\text{-Butilbenceno}}{\mathrm{C_6H_5{-}C(CH_3)_3}}$$

Este mecanismo también permite suponer que la alquilación de Friedel-Crafts va acompañada del tipo de transposición característico de las reacciones de carbocationes (Sec. 5.23), lo que también es acertado. Como ilustran los siguientes ejemplos, no sólo se forman alquilbencenos conteniendo grupos alquilo transpuestos, sino que a veces son el único producto. Podemos apreciar, en cada caso, que la transposición en particular corresponde a

lo esperado cuando un carbocatión menos estable (1°) se transpone a uno más estable (2° ó 3°) por medio de un desplazamiento 1,2.



Podemos agregar ahora algo más a nuestra lista de reacciones de carbocationes (Sec. 8.17). **Un carbocatión puede**:

(a) combinarse con un ion negativo u otra molécula básica;
(b) transponerse a un carbocatión más estable;
(c) eliminar un ion hidrógeno para formar un alqueno;
(d) agregarse a un alqueno para formar un carbocatión más grande;
(e) extraer un ion hidruro a un alcano;
(f) alquilar un anillo aromático.

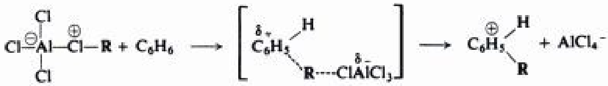
Un carbocatión generado según (b) o (d) puede posteriormente sufrir cualquiera de estas reacciones.

En la alquilación, como en sus otras reacciones, el carbocatión gana un par de electrones para completar el octeto del carbono electrónicamente deficiente, esta vez a expensas de la nube π de un anillo aromático.

En algunos de los ejemplos citados observamos que *parte* del producto está formado por alquilbencenos *no transpuestos*. ¿Debemos concluir que parte de la reacción no sigue el

mecanismo de los carbocationes? No *necesariamente.* El ataque a un anillo aromático es quizá la tarea más difícil que debe realizar un carbocatión. Esto es, el anillo aromático es un reactivo de baja reactividad ante un carbocatión, por lo que resulta muy selectivo. Aunque puede existir una concentración mayor de carbocationes transpuestos, más estables, el anillo tiende a elegir, por su mayor reactividad, los escasos iones no transpuestos. En algunos casos es muy posible que unos pocos carbocationes reaccionen con el anillo antes de tener tiempo de transponerse. Por ejemplo, la misma baja estabilidad que hace propender a la transposición de los carbocationes primarios, también les confiere gran reactividad.

Por otra parte, hay evidencia adicional (de un tipo que no estamos en condiciones de comentar aquí) que indican que es probable la existencia de un segundo mecanismo para la alquilación de Friedel-Crafts. En éste, el electrófilo no es un alquil-catión, sino un complejo ácido base de un halogenuro de alquilo y ácido de Lewis, del cual se transfiere el grupo alquilo *en un solo paso* del halógeno al anillo aromático.



Esta dualidad de mecanismo no refleja un comportamiento excepcional: es común en la sustitución electrofílica aromática. También se ajusta al esquema usual para la sustitución nucleofílica alifática (Secs. 5.12 y 5.24), tipo de reacción que se produce desde la perspectiva del halogenuro de alquilo. Además, los halogenuros específicos (1° y metilo) que parecen reaccionar por este segundo mecanismo son justamente los que se *supone* que actúan así.

15.9 Limitaciones de la alquilación de Friedel-Crafts

Hemos encontrado tres limitaciones para el uso de la alquilación de Friedel-Crafts: (a) peligro de polisustitución; (b) posibilidad de transposición del grupo alquilo, y (c) el hecho de que los halogenuros de arilo no pueden reemplazar a los de alquilo. Aparte de éstas, hay varias limitaciones adicionales.

(d) Un anillo aromático menos reactivo que el de los halobencenos no experimenta la reacción de Friedel-Crafts; evidentemente, el carbocatión, R^+, es un electrófilo menos poderoso que NO_2^+ y que los demás reactivos deficientes en electrones capaces de proceder a la sustitución electrofílica aromática.

(e) Además, los anillos aromáticos con grupos $—NH_2$, $—NHR$ o $—NR_2$ no dan la alquilación de Friedel-Crafts, debido en parte a que el nitrógeno, fuertemente básico, fija el ácido de Lewis necesario para la ionización del halogenuro de alquilo:



I

A pesar de estas numerosas limitaciones, la reacción de Friedel-Crafts en sus diversas modificaciones (por ejemplo, la acilación, Sec. 21.5) es una herramienta de síntesis de enorme utilidad.

15.10 Reacciones de los alquilbencenos

Más adelante se resumen las reacciones más importantes de los alquilbencenos, utilizando como ejemplos específicos el etilbenceno y el tolueno. Los compuestos con otras cadenas laterales presentan esencialmente el mismo comportamiento. Excepto para la hidrogenación y la oxidación, estas reacciones implican **sustitución electrofílica aromática en el anillo**, o bien **sustitución por radicales libres en la cadena lateral alifática**.

En secciones siguientes nos ocuparemos principalmente de (a) cómo las condiciones experimentales determinan la parte de la molécula —aromática o alifática— que es atacada, y (b) cómo cada parte de la molécula modifica las reacciones de la otra.

REACCIONES DE LOS ALQUILBENCENOS

1. **Hidrogenación**

Ejemplo:



Etilbenceno — Etilciclohexano

2. **Oxidación**. Estudiada en la sección 15.11.

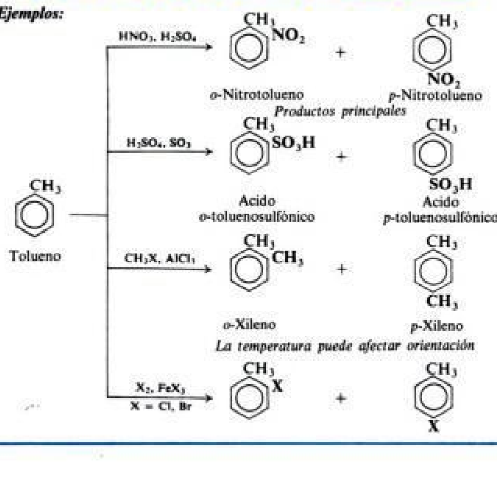
Ejemplo:



Etilbenceno — Acido benzoico

3. **Sustitución en el anillo. Sustitución electrofílica aromática**. Estudiada en la sección 15.12.

Ejemplos:



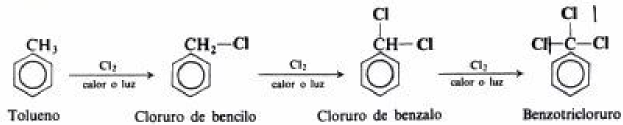
R: *activa y dirige a* ***orto, para***

CONT.

—CONT.

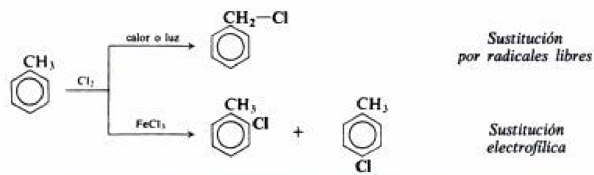
4. Sustitución en la cadena lateral. Halogenación por radicales libres. Estudiada en las secciones 15.13 a 15.15.

Ejemplos:





Nota: Competencia entre entre anillo y cadena lateral. Estudiada en la sección 15.13.



15.11 Oxidación de alquilbencenos

Aunque el benceno y los alcanos son inertes a los agentes oxidantes usuales ($KMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$, etc.), el anillo bencénico sensibiliza bastante las cadenas laterales alifáticas para la oxidación. La cadena lateral se oxida por completo, quedando sólo un grupo carboxilo (—COOH) para indicar la posición de la cadena lateral original. Por lo general, se emplea permanganato de potasio para este fin, aunque también puede usarse dicromato de potasio o ácido nítrico diluido. (Sin embargo, la oxidación de una cadena lateral es más difícil que la de un alqueno, y requiere un tratamiento prolongado con $KMnO_4$ caliente.)



Esta reacción se emplea con dos fines: (a) síntesis de ácidos carboxílicos y (b) identificación de alquilbencenos.

(a) Síntesis de ácidos carboxílicos. Uno de los métodos más útiles para preparar un ácido carboxílico aromático implica la oxidación del alquilbenceno adecuado. Por ejemplo:

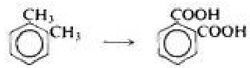


p-Xileno — Acido tereftálico (Acido 1,4-bencenodicarboxílico)

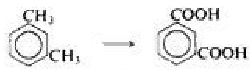


p-Nitrotolueno — Acido *p*-nitrobenzoico

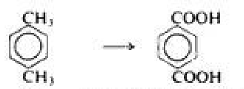
(b) Identificación de alquilbencenos. Con frecuencia puede determinarse el número y las posiciones relativas de las cadenas laterales por oxidación a los ácidos correspondientes. Supongamos, por ejemplo, que hemos tratado de identificar un líquido desconocido de fórmula C_8H_{10}, con punto de ebullición de 137-139 °C, que, por otra parte, hemos demostrado que es un alquilbenceno (Sec. 15.23). Al buscar en la tabla 15.1 (Sec. 15.4), encontramos que puede ser cualquiera de cuatro compuestos: *o*-, *m*-, *p*-xileno o etilbenceno. Como indicaremos luego, la oxidación de cada uno de estos hidrocarburos produce un ácido diferente, y estos ácidos pueden distinguirse fácilmente entre sí por sus puntos de fusión o por los puntos de fusión de derivados.



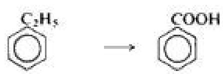
o-Xileno (p.e. 144 °C) — Acido ftálico, p.f. 231 °C (éster *p*-nitrobencílico, p.f. 155 °C)



m-Xileno (p.e. 139 °C) — Acido isoftálico, p.f. 348 °C (éster *p*-nitrobencílico, p.f. 215 °C)



p-Xileno (p.e. 138 °C) — Acido tereftálico, p.f. 300 °C, subl. (éster *p*-nitrobencílico, p.f. 263 °C)



Etilbenceno (p.e. 136 °C) — Acido benzoico, p.f. 122 °C (éster *p*-nitrobencílico, p.f. 89 °C)

15.12 Sustitución electrofílica aromática en alquilbencenos

Debido a su efecto de liberación de electrones, un grupo alquilo activa el anillo bencénico al cual está unido, dirigiendo a *orto* y *para* (Secs. 14.16 y 14.17).

15.13 Halogenación de alquilbencenos: anillo *contra* cadena lateral

Los alquilbencenos claramente ofrecen dos alternativas para el ataque por halógenos: el anillo y la cadena lateral. Si pensamos en las reacciones implicadas, concluiremos que debe poderse dirigir el ataque a uno u otro de estos lugares eligiendo las condiciones de reacción.

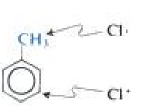
La cadena lateral es similar a un alcano, de modo que debería reaccionar de la misma forma: mediante la sustitución por radicales libres. Esta reacción requiere condiciones en las que se generen átomos de halógeno: temperaturas elevadas o luz.

$$CH_4 + Cl_2 \xrightarrow{\text{calor o luz}} CH_3Cl + HCl$$

El anillo es similar al benceno, por lo que, como éste, debe sufrir sustitución: por sustitución electrofílica. Esta reacción involucra la transferencia de halógeno positivo, que es promovida por catalizadores ácidos como el cloruro férrico.

$$C_6H_6 + Cl_2 \xrightarrow{\text{FeCl}_3\text{, frío}} C_6H_5Cl + HCl$$

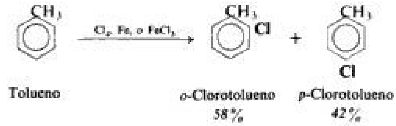
Cabe suponer entonces que la posición del ataque en el tolueno, por ejemplo, estaría gobernada por el tipo de partícula atacante y, en consecuencia, por las condiciones aplicadas. Esto es efectivamente así. Si se burbujea cloro en tolueno hirviente expuesto a la luz ultravioleta, la sustitución se verifica casi exclusivamente en la cadena lateral. En ausencia de luz y con cloruro férrico, la sustitución sucede casi exclusivamente en el anillo. En la halogenación de alquenos, vimos una competencia similar entre reacciones homo y heterolíticas, donde radicales libres realizaron una sustitución, como lo hacen aquí. En cambio, el ataque electrofílico condujo a adición, la reacción característica de los alquenos, igual que aquí lleva a la sustitución anular, la reacción típica de compuestos aromáticos.



Atomo: *ataca a la cadena lateral*

Ion: *ataca el anillo*

Como en la nitración y la sulfonación, la halogenación anular produce principalmente los isómeros *orto* y *para*. Resultados similares se obtienen con otros alquilbencenos, y con bromo o cloro.



La halogenación de cadenas laterales puede dar productos polihalogenados, como en el caso de los alcanos; aun cuando la reacción se restrinja a la monohalogenación, pueden obtenerse mezclas de isómeros.

La cloración de la cadena lateral del tolueno puede dar sucesivamente los compuestos mono, di y triclorados, conocidos por los nombres de *cloruro de bencilo*, *cloruro de benzalo* y

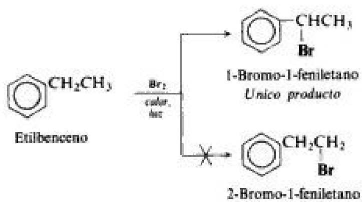


benzotricloruro; estos compuestos son intermediarios importantes en la síntesis de alcoholes, aldehídos y ácidos.

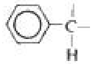
15.14 Halogenación de cadenas laterales de los alquilbencenos

La cloración y bromación de cadenas laterales difieren entre sí, en orientación y reactividad, de un modo muy significativo. Consideremos primero la bromación, y luego, la cloración.

Un alquilbenceno con una cadena lateral más complicada que un metilo ofrece más de una posición de ataque, por lo que consideraremos la posibilidad de obtener una mezcla de isómeros. La bromación del etilbenceno, por ejemplo, podría darnos teóricamente dos productos: 1-bromo-1-feniletano y 2-bromo-1-feniletano. A pesar de un factor de probabilidad que favorece al 2-bromo-1-feniletano en 3:2, el *único* producto es el 1-bromo-1-feniletano. Evidentemente, los hidrógenos unidos al carbono, adyacente al anillo aromático, tienen alta prioridad en la separación.



Los átomos de hidrógeno unidos a un carbono enlazado directamente a un anillo aromático se denominan **hidrógenos bencílicos**.



Hidrógeno bencílico:
de fácil separación

La relativa facilidad de separación de hidrógenos bencílicos queda probada con la orientación de la bromación y, más exactamente, comparando reactividades de compuestos diferentes. Por ejemplo, experimentos de competencia (Sec. 3.22) indican que, a 40 °C, un hidrógeno bencílico del tolueno es 3.3 veces más reactivo frente al bromo que un hidrógeno terciario de un alcano, y cerca de 100 millones de veces más reactivo que un hidrógeno del metano.

El estudio de reacciones que implican el ataque por átomos de halógeno y por otros radicales libres, ha demostrado que lo anterior es una regla general: los hidrógenos bencílicos pueden separarse con mucha facilidad, por lo que se parecen a los hidrógenos alílicos. Ahora podemos ampliar la serie de reactividades de la sección 10.3:

Facilidad de separación de átomos de hidrógeno: alílico, bencílico $> 3° > 2° > 1° > CH_4 >$ vinílico

La halogenación de cadenas laterales de los alquilbencenos procede por el mismo mecanismo que la de los alcanos. La bromación del tolueno, por ejemplo, incluye los pasos siguientes:



Tolueno — Radical bencilo — Bromuro de bencilo

Que los hidrógenos bencílicos sean tan fáciles de separar significa que los radicales bencilo se forman con una facilidad extraordinaria.

Facilidad de formación de radicales libres: alilo, bencilo $> 3° > 2° > 1° > CH_3\cdot >$ vinilo

Nuevamente nos preguntamos: ¿Concuerdan estos hallazgos con nuestra regla de que *cuanto más estable es el radical, más velozmente se forma*? ¿Es relativamente estable el radical bencilo generado tan rápidamente?

Las energías de disociación de enlaces de la tabla 1.2 (Sec. 1.14) indican que se necesitan sólo 85 kcal para generar radicales bencilo a partir de un mol de tolueno, en comparación con las 91 kcal para formar radicales *t*-butilo, y las 88 kcal de los radicales alilo. Por consiguiente, y en relación con el hidrocarburo del cual se forma cada uno, un radical bencilo contiene menos energía y es más estable que un radical *t*-butilo.

Podemos ampliar nuevamente la serie de estabilidades de los radicales (Sec. 10.3). En relación con el hidrocarburo del cual proviene cada uno, la estabilidad relativa de los radicales libres es:

Estabilidad de los radicales libres: alilo, bencilo $> 3° > 2° > 1° > CH_3\cdot >$ vinilo

La orientación de la cloración demuestra que los átomos de cloro, como los de bromo, atacan de preferencia a los hidrógenos bencílicos, pero observaremos que esta preferencia es menos marcada:



Etilbenceno — 1-Cloro-1-feniletano *Producto principal, 91 %* — 2-Cloro-1-feniletano 9 %

Además, experimentos de competencia indican que, en condiciones donde los hidrógenos 3°, 2° y 1° presentan reactividades relativas de 5.0 : 3.8 : 1.0, la velocidad relativa por hidrógeno bencílico del tolueno es de sólo 1.3. Como en el ataque a los alcanos (Sec. 3.28), el átomo de cloro más reactivo es menos selectivo que el de bromo: menos selectivo entre hidrógenos de una misma molécula, y menos selectivo entre los de moléculas diferentes.

En el ataque por relativamente poco reactivo el átomo de bromo (Sec. 2.24), el estado de transición se alcanza tarde en el proceso de la reacción: el enlace carbono-hidrógeno está casi roto y el grupo orgánico ha adquirido un considerable carácter de radical libre. Los factores que estabilizan el radical libre bencilo, también estabilizan el radical incipiente en el estado de transición.

En cambio, en el ataque por el muy reativo átomo de cloro, el estado de transición se alcanza muy pronto en el proceso de la reacción: el enlace carbono-hidrógeno apenas ha comenzado a romperse y el grupo orgánico ha adquirido muy poco carácter de radical libre. Los factores que estabilizan el radical bencilo tienen poco efecto sobre este estado de transición.

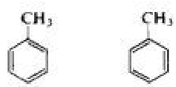
No se comprende por qué los hidrógenos bencílicos son aun *menos* reactivos que los hidrógenos secundarios ante los átomos de cloro; se ha atribuido esto a *factores polares* (Sec. 8.19), pero esta hipótesis se ha puesto en duda.

15.15 Estabilización por resonancia del radical bencilo

¿Cómo podemos justificar la estabilidad del radical bencilo? Las energías de disociación de enlaces indican que son necesarias 19 kcal/mol menos (104 − 85) para formar el radical bencilo de tolueno que para generar el radical metilo del metano.

$$\underset{\text{Tolueno}}{C_6H_5CH_3} \longrightarrow \underset{\text{Radical bencilo}}{C_6H_5CH_2\cdot} + H\cdot \qquad \Delta H = +85 \text{ kcal}$$

Examinemos las estructuras implicadas, como hicimos para el radical alilo (Sec. 10.7). El tolueno tiene un anillo bencénico, por lo que es un hibrido de dos estructuras de Kekulé, I y II:



I II

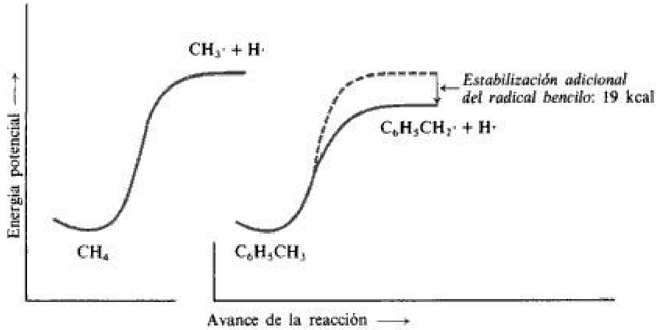


Fig. 15.3 Estructura molecular y reactividad. El radical bencilo estabilizado por resonancia se forma más rápido que el radical metilo. (Los diagramas están alineados para facilitar la comparación.)

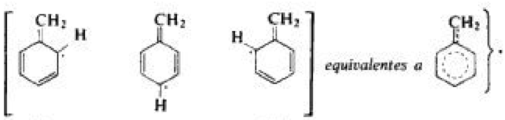
Igualmente, el radical bencilo es un híbrido de dos estructuras de Kekulé, III y IV:



III IV

Esta resonancia estabiliza, o sea, rebaja el contenido energético. Sin embargo, es probable que la resonancia que implica estructuras de Kekulé estabilice en la misma medida la molécula y el radical, no afectando la *diferencia* de sus contenidos de energía. Si no hubiera otros factores implicados, sería razonable suponer que la energía de disociación para un hidrógeno bencílico sería casi igual que para un hidrógeno de metano (véase Fig. 15.3).

Sin embargo, un examen más profundo permite desarrollar tres estructuras adicionales para el radical: V, VI y VII. En éstas hay un doble enlace entre la cadena lateral y el anillo, mientras que el electrón impar se ubica en los átomos de carbono *orto* y *para* con respecto a la cadena lateral. Evidentemente, estas estructuras son una manera de indicar que el electrón impar no está localizado en la cadena lateral, sino que está *deslocalizado* y distribuido en torno al anillo. Para la molécula del tolueno no es posible escribir estructuras comparables.



V VI VII

La contribución de las tres estructuras, V a VII, estabiliza el radical de una forma que es imposible para la molécula. Por consiguiente, la resonancia reduce el contenido energético

del radical bencilo más que el del tolueno. Sin duda, esta estabilización adicional del radical es de unas 19 kcal/mol (Fig. 15.3).

En consecuencia, decimos que el radical bencilo está *estabilizado por resonancia.* Cuando se emplea esta expresión, siempre debemos tener presente que realmente queremos decir que el radical bencilo se estabiliza por resonancia *en mayor proporción que* el hidrocarburo del cual se genera.

Para los orbitales, la deslocalización resulta del solapamiento del orbital p cuando es ocupado por el electrón impar con la nube π del anillo (Fig. 15.4).

Podemos apreciar que el radical bencilo, al igual que el alilo, es una molécula *conjugada* (Sec. 10.9). En este caso, el orbital p del carbono portador del electrón no apareado no sólo se conjuga con un doble enlace, sino con todo el sistema π del anillo bencénico. La conjugación del anillo aromático se ha *extendido* para incluir al carbono de la cadena lateral. Con esta extensión se gana mayor estabilización.

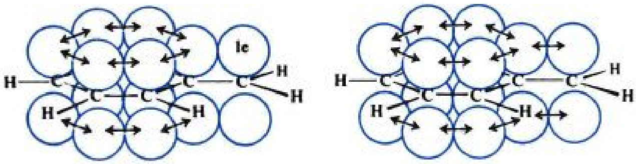


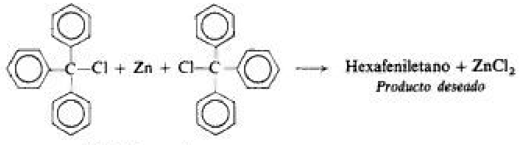
Fig. 15.4 Radical bencilo. El orbital p ocupado por el electrón impar solapa la nube π del anillo.

15.16 Trifenilmetilo: un radical libre estable

Hemos dicho que los radicales libres alilo y bencilo se estabilizan por resonancia. Debemos reconocer, sin embargo, que sólo son estables en comparación con radicales alquilo simples, como metilo o etilo. Los radicales libres alilo y bencilo son muy reactivos e inestables; su efímera existencia (unas pocas milésimas de segundo) se propuso simplemente porque es la mejor manera de explicar ciertas observaciones experimentales. Es evidente que no encontraremos frascos sobre las mesas de laboratorio con etiquetas que digan «radicales libres bencilo» o «radicales alilo». ¿Hay entonces alguna prueba directa de la existencia de radicales libres?

En 1900 se publicó un trabajo notable en el *Journal of the American Chemical Society* y en el *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. Su autor era el joven químico de origen ruso Moses Gomberg, que era instructor en la Universidad de Michigan. Gomberg se interesaba por los alcanos completamente fenilados. Preparó el tetrafenilmetano (una síntesis intentada sin éxito por varios químicos eminentes) y luego se fijó la tarea de sintetizar el hexafeniletano. Teniendo a disposición trifenilclorometano (Sec. 15.7), se propuso realizar

el trabajo tal como se haría en la actualidad: trató de acoplar dos grupos trifenilmetilo utilizando un metal (Sec. 12.4). Puesto que el sodio no le dio buen resultado, ensayó con plata finamente dividida, mercurio y cinc en polvo, esta vez con mejores resultados. Dejaba una solución bencénica de trifenilclorometano en contacto con uno de estos metales y filtraba luego la solución libre del halogenuro metálico. Al evaporarse el benceno, quedaba un sólido blanco cristalino que, después de ser recristalizado, se fundía a 185 °C. Supuso que este sólido era el hexafeniletano.



Trifenilclorometano
2 moles

Como siempre hace un químico con un compuesto nuevo, Gomberg analizó el producto para determinar su contenido en carbono e hidrógeno. Para sorpresa suya, el análisis indicó 88 % carbono y 6 % hidrógeno, que sólo sumaba 94 %. Suponiendo que la combustión no había sido completa, repitió el análisis con más cuidado y en condiciones más vigorosas; sin embargo, obtuvo los mismos resultados anteriores. Análisis repetidos de muestras preparadas con trifenilclorometano y trifenilbromometano, y purificadas por recristalización de varios disolventes, lo convencieron finalmente de que no había preparado un hidrocarburo —el hexafeniletano— sino un compuesto con el 6 % de algún otro elemento, probablemente oxígeno.

El oxígeno podía proceder de metales impuros; pero muestras de metales muy puros, liberados con cuidado de oxígeno, daban resultados idénticos.

El oxígeno podía proceder del aire, aunque Gomberg no podía imaginarse cómo el oxígeno molecular reaccionaba con un hidrocarburo a temperatura ambiente. Volvió a realizar la reacción, esta vez en una atmósfera de dióxido de carbono. Una vez que filtró la solución (también en dióxido de carbono) y evaporó el disolvente, no obtuvo su compuesto de p.f. 185 °C, sino una sustancia enteramente diferente, mucho más soluble en benceno que su primer producto y con un punto de fusión mucho más bajo. Purificó esta sustancia y al someterla a análisis obtuvo la composición correcta para el hexafeniletano: 93.8 % carbono, 6.2 % hidrógeno.

Al disolverla en benceno, la sustancia daba un color amarillo. Dejando entrar una pequeña cantidad de aire al recipiente, desaparecía el color amarillo para reaparecer al cabo de algunos minutos. Al admitirse más oxígeno, sucedía lo mismo: desaparecía el color para luego reaparecer y desaparecer definitivamente después de repetir varias veces la operación. La evaporación del disolvente le permitió recuperar el compuesto original de p.f. 185 °C.

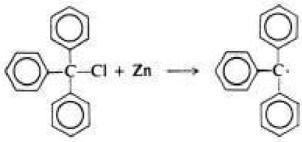
Las soluciones de la sustancia enfriadas con hielo no sólo absorbían oxígeno con rapidez, sino también halógenos; incluso se decoloraban instantáneamente soluciones de yodo, normalmente muy poco reactivo.

El material de p.f. 185 °C era el peróxido,

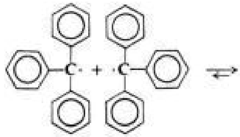
$$(C_6H_5)_3C—O—O—C(C_6H_5)_3$$

como demostró Gomberg, al prepararlo por una vía enteramente diferente. Los productos de las reacciones con halógenos eran los trifenilhalometanos, $(C_6H_5)_3C—X$.

Si esta sustancia nueva era realmente hexafeniletano, mostraba un comportamiento extraño. La ruptura de un enlace carbono-carbono por medio de reactivos tan suaves como oxígeno y yodo era desconocida para los químicos orgánicos.



Trifenilclorometano   Trifenilmetilo



Dímero
Incoloro

Trifenilmetilo
Amarillo

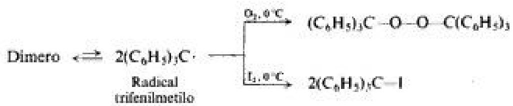
«La evidencia experimental anterior me obliga a concluir que tratamos aquí con un radical libre, el trifenilmetilo, $(C_6H_5)_3C$. Sólo si se hace esta suposición resultan inteligibles los resultados descritos y adquieren una explicación adecuada.» Gomberg estaba insinuando que había preparado un radical libre *estable*.

Fig. 15.5 El radical libre trifenilmetilo. La cercanía entre los hidrógenos *orto* evita la coplanaridad de los anillos y, como resultado, los anillos han girado como las paletas de una hélice.

Pasaron cerca de 10 años antes de que la proposición de Gomberg tuviera aceptación general. Actualmente, resulta claro que sucede lo siguiente: el metal quita un átomo de cloro al trifenilclorometano para generar el radical libre trifenilmetilo; luego se combinan dos de estos radicales para formar un hidrocarburo dímero. Sin embargo, el enlace carbono-carbono del dímero es débil, pudiendo romperse aun a temperatura ambiente para regenerar

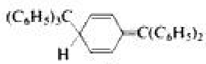
los radicales. Se obtiene así un equilibrio entre los radicales libres y el hidrocarburo. Aunque este equilibrio tiende a favorecer al hidrocarburo, cualquier solución del dímero contiene una concentración apreciable de radicales libres trifenilmetilo. La fracción del material que existe como radicales libres es de un 2 % en una solución 1 M, 10 % en una solución 0.01 M y cerca del 100 % en soluciones muy diluidas. Con toda propiedad podríamos colocar una etiqueta que diga «radicales trifenilmetilo» en un frasco que contenga una solución diluida de esta sustancia.

El trifenilmetilo es amarillo; tanto el dímero como el peróxido son incoloros. Una solución del dímero es amarilla debido a la presencia del trifenilmetilo. Cuando se admite oxígeno, el trifenilmetilo reacciona rápidamente para formar el peróxido, desapareciendo el color. Se disocia más dímero para restablecer el equilibrio, por lo que reaparece el color amarillo. Sólo cuando toda la mezcla dímero-trifenilmetilo se convierte en el peróxido, no reaparece el color amarillo. De forma similar, el trifenilmetilo es el que reacciona con yodo.



Así, el dímero da sus reacciones sorprendentes disociándose primero en trifenilmetilo, que, aunque extraordinariamente estable para ser un radical libre, es una partícula muy reactiva.

Pues bien, ¿qué *es* este dímero? Durante unos 70 años se supuso que era el hexafeniletano. Fue estudiado exhaustivamente —y docenas de análogos—, y los equilibrios entre ellos y los radicales triarilmetilo se interpretaron en función de la estructura del hexaariletano. Luego, en 1968, se demostró que el dímero tiene la estructura I. La tarea original de Gomberg aún no se ha cumplido: al parecer, el hexafeniletano no se ha obtenido nunca.



I

La importancia fundamental del trabajo de Gomberg sigue inalterable. Se han preparado muchos dímeros y la existencia de radicales libres triarilmetilo ha sido verificada de varias maneras. Es más, parece que ciertos compuestos de este tipo existen enteramente como radicales libres, incluso en estado sólido. Las pruebas más convincentes de la naturaleza de radicales libres de estas sustancias se basan en las propiedades que surgen del electrón impar que caracteriza a un radical libre. Dos electrones que ocupan el mismo orbital, conformando así un par, tienen espines opuestos (Sec. 1.6). Los momentos magnéticos correspondientes a sus espines se anulan exactamente. En cambio, por definición (Sec. 2.12), el electrón impar de un radical libre no está apareado, por lo que el efecto de su espín no se anula, dándole un momento magnético neto. Este momento magnético se manifiesta de dos maneras: (a) el compuesto es *paramagnético*, es decir, es atraído por un campo magnético, a diferencia de la mayor parte de la materia, y (b) el compuesto da origen a un espectro de *absorción de resonancia paramagnética* (o espectro de *resonancia espín electrónico*) característico (Sec. 16.17), que depende de la orientación del espín de un electrón no apareado, en un campo magnético variable externo. Esta última propiedad permite la detección de radicales libres estables y la baja concentración de radicales intermediarios de vida corta en reacciones químicas. También da información acerca de sus estructuras. (Véase, por ejemplo, Sec. 8.18.)

La notable disociación para dar origen a radicales libres resulta de dos factores. En primer lugar, los radicales trifenilmetilo son excepcionalmente estables, debido a la resonancia del tipo que hemos propuesto para el radical bencilo; en este caso, evidentemente, hay un número mayor de estructuras que estabilizan el radical (son 36), pero no el hidrocarburo; el electrón impar se encuentra muy deslocalizado, distribuido sobre tres anillos aromáticos.

En segundo lugar, los grandes anillos aromáticos tienden a alargar y debilitar el enlace carbono-carbono que une los grupos trifenilmetilo en el dímero. Cuando los radicales se forman, los grupos voluminosos hacen que el acercamiento de los átomos de carbono para que establezcan el enlace sea tan difícil que de hecho no se forma el hexafeniletano sino el dímero I, aun a expensas de la aromaticidad de uno de los anillos. Aun así, se produce aglomeración en el dímero, por lo que el efecto total es la disminución de la energía de disociación a sólo 11 kcal/mol, comparada con la energía de disociación de 80-90 kcal/mol para la mayoría de los enlaces simples carbono-carbono.

Sería difícil ignorar la importancia de la contribución de Gomberg al campo de los radicales libres y a la química orgánica en general. Aunque sólo pudo aislarse el trifenilmetilo por *no ser* un radical libre *típico*, sus propiedades químicas mostraron qué tipo de comportamiento esperar de los radicales libres *en general*; lo importante, sobre todo, es que demostró que podían existir especies tales como los radicales libres.

15.17 Estabilidad del catión bencilo

Volvamos ahora a la química heterolítica y al intermediario clave, el carbocatión. Como vimos, la conjugación que estabiliza el radical libre alilo también lo hace con el catión alilo (Sec. 10.12). ¿Es válido el mismo principio para las partículas bencílicas? ¿Es notablemente estable el catión bencilo como el radical libre?

La tabla 1.3 (Sec. 1.14) indica que la energía de disociación heterolítica para el cloruro de bencilo es de 166 kcal/mol, algo menor que para el cloruro de alilo (173 kcal) o para el cloruro de isopropilo (170 kcal), y 61 kcal menor que para el cloruro de metilo (227 kcal).

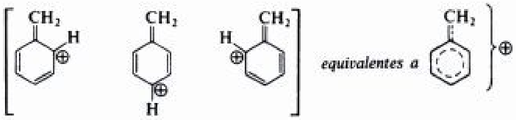
$$\underset{\text{Cloruro de bencilo}}{C_6H_5CH_2Cl} \longrightarrow \underset{\text{Catión bencilo}}{C_6H_5CH_2^+} + Cl^- \qquad \Delta H = +166 \text{ kcal}$$

La comparación de los bromuros o yoduros de alquilo o de los alcoholes revela exactamente el mismo esquema. En relación con el sustrato del cual se genera cada catión, el catión bencilo es de estabilidad comparable a la del catión alilo o isopropilo. Podemos ahora expandir nuestra serie de la sección 10.12 para incluir el catión bencilo.

Estabilidad de carbocationes

$$3^\circ > \begin{matrix}\text{bencilo}\\ \text{alilo}\\ 2^\circ\end{matrix} > 1^\circ > CH_3^+$$

La presencia de un grupo fenilo en lugar de un hidrógeno del cloruro de metilo estabiliza el catión en 61 kcal/mol. Como se hizo para el radical libre bencilo, atribuimos la estabilización a la conjugación con el anillo bencénico y la justificamos basándonos en la resonancia. Tanto el catión bencilo como el sustrato del que se genera son híbridos de estructuras de Kekulé. Además, puede representarse el carbocatión mediante tres estructuras adicionales I, II y III, donde la carga positiva se encuentra localizada en carbonos *orto* y *para*. Tanto si se considera como una estabilización por resonancia o simplemente como una dispersión de carga, la contribución de estas estructuras estabiliza el carbocatión.



I II III

La representación por orbitales del catión bencilo es similar a la del radical libre bencilo (Sec. 15.15), pero el orbital *p* que solapa la nube π está *vacío*; no contribuye con ningún electrón, pero permite una deslocalización adicional de los electrones π, incluyendo el núcleo del carbono de la cadena lateral.

15.18 Sustitución nucleofílica en sustratos bencílicos

¿Cómo se comportan los sustratos bencílicos en la sustitución nucleofílica alifática? Comencemos con la sustitución del tipo S_N1, donde la velocidad de la reacción depende de la velocidad de formación del carbocatión. Aunque el catión bencilo es formalmente primario, es casi tan estable como uno secundario. Si nuestro paralelo entre la estabilidad de los carbocationes y la velocidad de su formación es válido, es de esperar que los cationes bencilo se formen con una velocidad similar a la de los cationes secundarios, y así es. Los sustratos bencílicos sufren reacciones S_N1 con velocidad similar a la de los sustratos secundarios.

Vimos que la velocidad de una reacción S_N2 (Sec. 5.15) depende sobre todo de factores estéricos. Los sustratos bencílicos gozan, en cierto grado, de las ventajas de un sustrato alílico: son primarios y presentan relativamente poco impedimento estérico a un ataque nucleofílico; por ello, S_N2 tiene casi igual velocidad que en los sustratos primarios.

Los sustituyentes unidos al carbono α de sustratos bencílicos ejercen el tipo de efecto esperado: grupos fenilo adicionales elevan aún más la estabilidad del catión, acelerando su formación por S_N1. Al mismo tiempo, aumentan el impedimento estérico al ataque nucleofílico y hacen más lenta la reacción S_N2. El resultado es conocido (Sec. 5.24): la tendencia a

$$RX = \underset{\xrightarrow{S_N1 \text{ aumenta}}}{\overset{\xleftarrow{S_N2 \text{ aumenta}}}{C_6H_5CH_2X \quad (C_6H_5)_2CHX \quad (C_6H_5)_3CX}} \qquad \begin{matrix} S_N2 \\ \textit{contra} \\ S_N1 \end{matrix}$$

sufrir un cambio de mecanismo, de bimolecular a unimolecular, a medida que aumenta la ramificación.

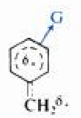
Hemos visto que en la solvólisis (Sec. 6.9) la formación de carbocationes secundarios necesita una ayuda nucleofílica considerable por parte del disolvente. Además del efecto ionizante de una nube de moléculas de disolvente, una molécula individual tiene una función especial, ayudando a desplazar al grupo saliente. Se forma un carbocatión, al que se cuelga por atrás una molécula de disolvente, y este carbocatión *nucleofílicamente solvatado* es el que luego sigue reaccionando para dar el producto.

Si un catión bencilo es tan estable como uno secundario, su formación debería necesitar ayuda nucleofílica del disolvente. Pero vimos recientemente que un sustrato bencílico es menos ramificado que uno secundario, de modo que debería estar más abierto al ataque nucleofílico del disolvente. En concordancia con estas suposiciones, se comprueba que la velocidad de la solvólisis de sustratos bencílicos es particularmente sensible no sólo al poder ionizante de un disolvente, sino también a su poder nucleófilo. Como resultado, el estudio de los sustratos de bencilo es lo que ha dado más información sobre la función del disolvente en una sustitución nucleofílica.

Esto nos lleva al aspecto más importante de la química de los compuestos bencílicos. Introduciendo diversos sustituyentes en el anillo aromático, podemos preparar decenas de sustratos bencílicos diferentes. Los sustituyentes en posiciones *meta* o *para* no tienen efecto sobre el impedimento estérico en el carbono bencílico, pero pueden modificar en grado variable el efecto polar del grupo arilo en una u otra dirección. Desde la posición *para*, por ejemplo, el $-OCH_3$ ejerce una liberación poderosa de electrones, y el $-NO_2$, una atracción



G *libera electrones:*
estabiliza el carbocatión,
activa el sustrato



G *atrae electrones:*
desestabiliza el carbocatión,
desactiva el sustrato

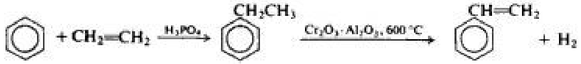
fuerte de electrones; el —CH_3 libera electrones débilmente, y el —X hace débilmente lo contrario. Como es de suponer, una liberación de electrones aumenta la estabilidad de un catión bencílico, en tanto que una atracción tiene el efecto contrario. Con estas variaciones en la estabilidad del catión ocurren cambios correspondientes de la velocidad a la que los sustratos sufren S_N1. También hay modificaciones en la necesidad de ayuda nucleofílica por parte del disolvente.

Los efectos de estos sustituyentes igualan aquí a los que ejercen en la sustitución electrofílica aromática (Sec. 14.16). En ambos tipos de reacciones se desarrolla una carga positiva en el anillo aromático: un sustituyente puede dispersar o intensificar la carga, estabilizando o desestabilizando, respectivamente, el carbocatión incipiente.

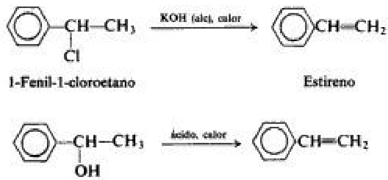
15.19 Preparación de alquenilbencenos. Conjugación con el anillo

Un hidrocarburo aromático con cadena lateral que contenga un doble enlace puede prepararse esencialmente por los mismos métodos que los alquenos simples; es decir, por eliminación 1,2 (Sec. 7.11). La presencia del anillo aromático en la molécula puede afectar a la orientación de la eliminación y a la facilidad con que ésta se realiza.

A escala industrial, la eliminación generalmente implica una *deshidrogenación*. Así, por ejemplo, el **estireno**, el más importante de estos compuestos —y posiblemente el principal compuesto aromático sintético—, puede prepararse por simple calentamiento del etilbenceno a 600 °C en presencia de un catalizador. A su vez, el etilbenceno se prepara por una reacción de Friedel-Crafts entre dos hidrocarburos sencillos: benceno y etileno.



En laboratorio, sin embargo, seguramente utilizaríamos la deshidrohalogenación o la deshidratación.



La deshidrohalogenación del 1-fenil-2-cloropropano o la deshidratación del 1-fenil-2-propanol podría dar dos productos: 1-fenilpropeno o 3-fenilpropeno. En realidad, sólo se obtiene el primero de ellos. Habíamos visto (Secs. 7.20, 7.25 y 10.25) que donde pueden formarse alquenos isómeros por eliminación, el producto preferido suele ser el alqueno más



estable, lo que también se cumple aquí. Que 1-fenilpropeno es mucho más estable que 3-fenilpropeno, lo demuestra el hecho de que este último se convierte rápidamente en el primero por tratamiento con álcali caliente.



De un doble enlace separado de un anillo bencénico por uno simple, se dice que está *conjugado con el anillo*, conjugación que confiere a la molécula una estabilidad excepcional.

Esta estabilidad se refleja en una velocidad más rápida de formación, que afecta a la orientación de la eliminación y a la facilidad con que ésta tiene lugar.

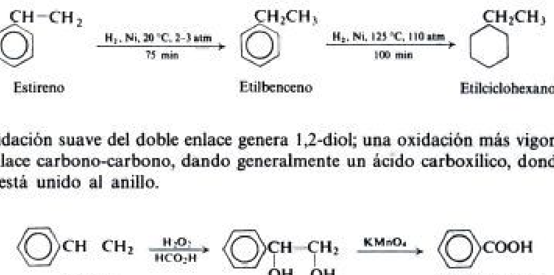


Doble enlace conjugado con anillo: *sistema extraordinariamente estable*

15.20 Reacciones de alquenilbencenos

Como es de suponer, los alquenilbencenos experimentan dos tipos de reacciones: **sustitución en el anillo** y **adición en el doble enlace de la cadena lateral**. Puesto que el anillo y el doble enlace son buenas fuentes de electrones, puede haber competencia entre ambos sitios para ciertos reactivos electrofílicos. No es de extrañar que, en general, muestre mayor reactividad el doble enlace que el anillo bencénico estabilizado por resonancia. Nuestro interés principal en estas reacciones será el modo en que el anillo aromático afecta a las reacciones del doble enlace.

Aunque es posible hidrogenar catalíticamente el anillo y el doble enlace, son mucho más suaves las condiciones requeridas para la hidrogenación de este ulitmo. Seleccionándolas adecuadamente, es sencillo hidrogenar la cadena lateral sin tocar el anillo aromático.



Estireno Etilbenceno Etilciclohexano

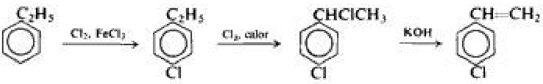
La oxidación suave del doble enlace genera 1,2-diol; una oxidación más vigorosa rompe el doble enlace carbono-carbono, dando generalmente un ácido carboxílico, donde el grupo —COOH está unido al anillo.



Estireno Un 1,2-diol Acido benzoico

Tanto el doble enlace como el anillo reaccionan con los halógenos por mecanismos heterolíticos que tienen esencialmente el mismo primer paso: el ataque a la nube electrónica π por el halógeno con carga positiva. Primero, se consume el halógeno en el doble enlace, y sólo cuando la cadena lateral está completamente saturada continúa la sustitución en el

anillo. Por consiguiente, los alquenilbencenos halogenados en el anillo deben prepararse por generación del doble enlace una vez que el halógeno ya está en el anillo. Por ejemplo,



p-Cloroestireno

De forma análoga, los alquenilbencenos dan las demás reacciones de adición características del doble carbono-carbono. Volvamos de nuevo a las reacciones de alquenilbencenos *conjugados* y a cómo el anillo afecta a la *orientación* y la *reactividad*.

15.21 Adición a alquenilbencenos conjugados

La adición de un reactivo no simétrico a un doble enlace carbono-carbono puede dar en general dos productos distintos; esto es, puede realizarse en dos orientaciones diferentes. En alquenilbencenos conjugados, el anillo aromático está ligado a uno de los carbonos del doble enlace y determina cuál será la orientación.

Se puede ilustrar bien este efecto mediante un solo ejemplo: la adición de HBr al 1-fenilpropeno. En ausencia de peróxidos, se une el bromo al carbono adyacente al anillo; en presencia de peróxidos, el bromo se liga al carbono desplazado del anillo. Según los mecanismos propuestos para estas dos reacciones, estos productos se forman como sigue:

$$C_6H_5CH{=}CHCH_3 \xrightarrow{HBr} \underset{\text{Un catión bencilo}}{C_6H_5\overset{\oplus}{C}HCH_2CH_3} \xrightarrow{Br^-} C_6H_5\underset{Br}{CH}CH_2CH_3 \qquad \text{Sin peróxidos}$$

$$C_6H_5CH{=}CHCH_3 \xrightarrow{Br\cdot} \underset{\text{Un radical libre bencilo}}{C_6H_5\dot{C}H\underset{Br}{C}HCH_3} \xrightarrow{HBr} C_6H_5CH_2\underset{Br}{C}HCH_3 \qquad \text{Con peróxidos}$$

En ambas reacciones, el primer paso procede a generar el catión o el radical libre bencilo, en vez del catión o el radical libre secundarios. Una vez más, vemos que *el primer paso de la adición sucede de manera que genera la partícula más estable, un carbocatión o un radical libre.* El mismo factor fundamental que determina la orientación en la formación de alquenilbencenos, la conjugación con el anillo aromático, también determina la orientación en sus reacciones.

Basados en la mayor estabilidad de la partícula bencílica formada, podemos suponer que la adición a un alquenilbenceno conjugado sucede con mayor velocidad que a un alqueno simple.

Por otra parte, vimos (Sec. 15.19) que los alquenilbencenos conjugados son más estables que los alquenos simples. Basándonos en esto, podríamos suponer que la adición a alquenilbencenos conjugados es más lenta que a alquenos simples.

La situación es exactamente análoga a la analizada para la adición a dienos conjugados (Sec. 10.29). Tanto el *reactivo* como el *estado de transición* son estabilizados por resonancia. Dependiendo de *cuál* se estabilice *más* (véase Fig. 10.8, Sec. 10.29), la reacción es más rápida o más lenta que para alquenos simples.

De hecho, los alquenilbencenos conjugados son mucho más reactivos que los alquenos simples, tanto en la adición iónica como en la de radicales libres. Aquí —como en la *mayoría* de los casos de este tipo—, es de nuevo más importante la estabilización por resonancia del estado de transición conducente a un carbocatión o radical libre que la estabilización por resonancia del reactivo. No obstante, debemos tener presente que esto *no siempre* es cierto.

15.22 Alquinilbencenos

De acuerdo con nuestros conocimientos del benceno y de los alquinos, las preparaciones y propiedades de los alquinilbencenos son las que cabía esperar.

15.23 Análisis de los arenos

Los hidrocarburos aromáticos con cadenas laterales saturadas se diferencian de los alquenos en que no decoloran el bromo en tetracloruro de carbono (sin desprendimiento de bromuro de hidrógeno) y en que no decoloran soluciones frías, diluidas y neutras de permanganato. (La oxidación de cadenas laterales requiere condiciones más vigorosas, véase Sec. 15.11.)

Se distinguen de los alcanos por la facilidad con que se sulfonan con ácido sulfúrico fumante frío (Sec. 14.4), por lo que se disuelven en él.

Se distinguen de los alcoholes y otros compuestos oxigenados por no disolverse inmediatamente en ácido sulfúrico concentrado y frío, y de los alcoholes primarios y secundarios, por no dar una prueba positiva con anhídrido crómico (Sec. 8.24).

Cuando se tratan con cloroformo y cloruro de aluminio, los alquilbencenos dan colores del naranja al rojo. Estos colores se deben a cationes triarilmetilo, Ar_3C^+, generados probablemente por una reacción de Friedel-Crafts seguida de una transferencia de un ion hidruro (Sec. 5.23):

$$ArH \xrightarrow{CHCl_3,\ AlCl_3} ArCHCl_2 \xrightarrow{ArH,\ AlCl_3} Ar_2CHCl \xrightarrow{ArH,\ AlCl_3} Ar_3CH$$

$$\left.\begin{array}{r} Ar_2CHCl \xrightarrow{AlCl_3} Ar_2CH^+AlCl_4^- \\ Ar_3CH \end{array}\right] \longrightarrow Ar_2CH_2 + \underset{\textit{Colores naranja a rojo}}{Ar_3C^+AlCl_4^-}$$

Esta prueba la da todo compuesto aromático que sufra la reacción de Friedel-Crafts. El *color específico resultante es una característica del sistema aromático implicado: naranja a* rojo para halobencenos, azul para el *naftaleno*, púrpura para el *fenantreno*, verde para el *antraceno* (Cap. 34).

El número y la orientación de las cadenas laterales de un alquilbenceno se determinan por el ácido carboxílico que resulta de una oxidación vigorosa (Sec. 15.11).

Los hidrocarburos aromáticos con cadenas laterales no saturadas sufren las reacciones características de los anillos aromáticos y del doble o triple enlace carbono-carbono.

(El análisis de los arenos por métodos espectroscópicos se tratará en el Cap. 16, especialmente en las Secs. 16.18 y 16.19.)

PROBLEMAS

1. Escríbase la estructura de:

(a) *m*-xileno
(b) mesitileno
(c) *o*-etiltolueno
(d) *p*-di-*t*-butilbenceno
(e) ciclohexilbenceno
(f) 3-fenilpentano
(g) isopropilbenceno (cumeno)
(h) (*Z*)-1,2-difenileteno
(i) 1,4-difenil-1,3-butadieno
(j) *p*-dibencilbenceno
(k) *m*-bromoestireno
(l) difenilacetileno

2. Escríbanse todos los pasos para la síntesis del etilbenceno a partir de los siguientes compuestos, utilizando cualquier reactivo alifático o inorgánico necesario.

(a) benceno
(b) estireno
(c) fenilacetileno
(d) alcohol α-feniletílico
(e) alcohol β-feniletílico
(f) 1-cloro-1-feniletano
(g) 2-cloro-1-feniletano
(h) *p*-bromoetilbenceno
(i) acetofenona ($C_6H_5\underset{\underset{O}{\|}}{C}CH_3$)

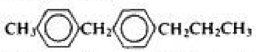
3. Dénse las estructuras y los nombres de los productos orgánicos que resultan de la reacción (de haberla) del *n*-propilbenceno con cada uno de los siguientes reactivos. Donde se espera más de un producto, indíquese cuál predominará.

(a) H_2, Ni, temperatura ambiente, baja presión
(b) H_2, Ni, 200 °C, 100 atm
(c) $KMnO_4$ diluido, frío

(d) $KMnO_4$ caliente
(e) $K_2Cr_2O_7$, H_2SO_4, calor
(f) NaOH(ac), hirviente
(g) HCl(ac), hirviente
(h) HNO_3, H_2SO_4
(i) H_2SO_4, SO_3
(j) Cl_2Fe
(k) Br_2,Fe
(l) I_2, Fe
(m) Br_2, calor, luz
(n) CH_3Cl, $AlCl_3$, 0 °C
(o) $C_6H_5CH_2Cl$, $AlCl_3$, 0 °C
(p) C_6H_5Cl, $AlCl_3$, 80 °C
(q) isobutileno, HF
(r) alcohol *t*-butílico, H_2SO_4
(s) ciclohexeno, HF

4. Dénse las estructuras y los nombres de los productos orgánicos principales que resultan de la reacción (de haberla) del *trans*-1-fenil-1-propeno con:
(a) H_2, Ni, temperatura ambiente, baja presión
(b) H_2, Ni, 200 °C, 100 atm
(c) Br_2 en CCl_4
(d) Br_2 exceso, Fe
(e) HCl
(f) HBr
(g) HBr (peróxidos)
(h) H_2SO_4 concentrado, frío
(i) Br_2, H_2O
(j) $KMnO_4$ diluido, frío
(k) $KMnO_4$ caliente
(l) HCO_2OH
(m) O_3, luego H_2O/Zn
(n) Br_2, 300 °C
(o) $CHBr_3$, *t*-BuOK
(p) producto (c), KOH(alc)

5. Dénse las estructuras y los nombres de los productos orgánicos principales que resultan de cada una de las reacciones siguientes:
(a) benceno + ciclohexeno + HF
(b) fenilacetileno + $AgNO_3$ alcohólico
(c) cloruro de *m*-nitrobencilo + $K_2Cr_2O_7$ + H_2SO_4 + calor
(d) alilbenceno + HCl
(e) *p*-clorotolueno + $KMnO_4$ caliente
(f) *eugenol* ($C_{10}H_{12}O_2$, 2-metoxi-4-alilfenol) + KOH caliente $\longrightarrow$ *isoeugenol* ($C_{10}H_{12}O_2$)
(g) cloruro de bencilo + Mg + éter seco
(h) producto de (g) + D_2O
(i) *p*-xileno + Br_2 + Fe
(j) 1-fenil-1,3-butadieno + un mol H_2 + Ni, 2 atm, 30 °C
(k) *cis*-1,2-difenileteno + O_3, luego H_2O/Zn
(l) 1,3-difenilpropino + H_2, Pd $\longrightarrow C_{15}H_{14}$
(m) 1,3-difenilpropino + Li, NH_3(liq) $\longrightarrow C_{15}H_{14}$
(n) *p*-$CH_3OC_6H_4CH{=}CHC_6H_5$ + HBr

6. Márquese cada conjunto de hidrógenos de cada uno de los siguientes compuestos por orden de facilidad de separación por átomos de bromo. Empléese (1) para los más reactivos, (2) para los siguientes, etc.
(a) 1-fenil-2-hexeno
(b) 

(c) 1,2,4-trimetilbenceno (*Indicación*: Véase Problema 15.7, Sec. 15.15.)
(d) ¿A qué productos monobromados conduciría la separación de cada tipo de hidrógeno en (a)?

7. Dense las estructuras y los nombres de los productos que resultan de la deshidrohalogenación de cada uno de los siguientes compuestos. Donde pueda resultar más de uno, indíquese cuál será el principal.
(a) 1-cloro-1-fenilbutano
(b) 1-cloro-2-fenilbutano
(c) 2-cloro-2-fenilbutano
(d) 2-cloro-1-fenilbutano
(e) 3-cloro-2-fenilbutano

8. Contéstese el problema 7 para la deshidratación del alcohol correspondiente a cada uno de los halogenuros dados. (*Indicación*: Recuérdese Sec. 5.23.)

9. Ordénense de acuerdo con la facilidad de deshidratación:
(a) los alcoholes del problema 8
(b) $C_6H_5CH_2CH_2OH$, $C_6H_5CHOHCH_3$, $(C_6H_5)_2C(OH)CH_3$
(c) alcohol α-feniletílico, alcohol α-(*p*-bromofenil)etílico, alcohol α-(*p*-tolil)etílico

10. Ordénense los compuestos de cada conjunto por orden de reactividad hacia la reacción indicada.
(a) *adición de HCl*: estireno, *p*-cloroestireno, *p*-metilestireno
(b) *deshidratación*: alcohol α-feniletílico, alcohol α-(*p*-nitrofenil)etílico, alcohol α-(*p*-aminofenil)etílico
(c) *Solvólisis S_N1*: cloruro de bencilo, cloruro de *p*-clorobencilo, cloruro de *p*-metoxibencilo, cloruro de *p*-metilbencilo, cloruro de *p*-nitrobencilo
(d) *Solvólisis S_N1*: bromuro de bencilo, bromuro de α-feniletilo, bromuro de β-feniletilo
(e) *Eliminación con KOH (alc)*: 1-fenil-2-bromopropano, 1-fenil-3-bromopropano

11. (a) Escríbanse las estructuras de todos los posibles productos de la adición de un mol de Br_2 al 1-fenil-1,3-butadieno. (b) ¿Cuáles de estos productos concuerdan con la formación intermediaria del carbocatión más estable? (c) En realidad, sólo se obtiene 1-fenil-3,4-dibromo-1-buteno. ¿Cuál es la explicación probable para este hecho?

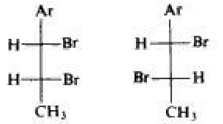
12. (a) Los calores de hidrogenación de los estilbenos estereoisómeros (1,2-difeniletenos) son: 26.3 kcal para el *cis*; 20.6 kcal para el *trans*. ¿Cuál es el isómero más estable? (b) El *cis*-estilbeno se convierte en el *trans* (pero no al revés) (1) por acción de una cantidad muy pequeña de Br_2 en presencia de luz, o (2) por acción de una cantidad muy pequeña de HBr (pero no HCl) en presencia de peróxidos. ¿Cuál es el agente que probablemente promueve la conversión? ¿Puede sugerirse un modo de producir la conversión? (c) ¿Por qué el *trans*-estilbeno no se convierte en el *cis*-estilbeno?

13. Un mol de trifenilcarbinol reduce el punto de congelación de 1000 g de ácido sulfúrico 100 %, el doble que un mol de metanol. ¿Cómo se explica esto?

14. Al irradiar una mezcla de $CBrCl_3$ y tolueno con luz ultravioleta, se obtuvo bromuro de bencilo y $CHCl_3$ en cantidades casi exactamente equimolares. (a) Indíquense con detalle todas las etapas del mecanismo más probable para esta reacción. (b) También se obtuvo, en pequeñas cantidades, HBr y C_2Cl_6; la proporción de $CHCl_3$ a HBr fue de 20:1. ¿Cómo se explica la formación de HBr? ¿De C_2Cl_6? ¿Qué indica, específicamente, la relación 20:1 acerca de la reacción?

15. Cuando el producto de la reacción entre benceno y 1-dodeceno, catalizada por HF, previamente descrito como 2-fenildodecano puro, se sometió a un análisis por cromatografía de gases, se observó que aparecían cinco picos de aproximadamente el mismo tamaño y distanciados uniformemente, indicando la presencia de cinco componentes, quizá de estructuras estrechamente relacionadas. ¿Cuáles son los componentes que probablemente componen la mezcla? ¿Cómo podría haberse anticipado su formación?

16. Al añadir bromo, el *cis*-1-fenil-1-propeno da una mezcla del 17 % de dibromuro *eritro* y el 83 % de *treo*; *trans*-1-fenil-1-propeno da 88 % *eritro* y 12 % *treo*, y *trans*-1-(*p*-metoxifenil)propeno da 63 % *eritro* y 37 % *treo*.



y enantiómero *Eritro*   y enantiómero *Treo*

¿Cómo se comparan estos resultados con los obtenidos con los 2-butenos (Sec. 9.5)? Sugiérase una posible explicación para la diferencia. ¿Qué efecto tiene el grupo *p*-metoxi? ¿Cómo podría justificarse?

17. De la destilación del alquitrán de hulla se obtiene una mezcla de los tres xilenos cuya separación posterior por destilación es difícil por la proximidad de sus puntos de ebullición (véase Tabla 15.1, Sec. 15.4), por lo que se utilizaron varios métodos químicos. Indíquese para cada caso cuál de los isómeros se espera que reaccione preferentemente y por qué.

(a) Un método antiguo: la mezcla se trató con ácido sulfúrico al 80 % a temperatura ambiente.

(b) Otro método antiguo: sulfonación de los tres xilenos y posterior tratamiento de los ácidos sulfónicos con ácido acuoso diluido.

(c) Un método moderno: extracción de un isómero en una fase de BF_3/HF.

(d) Un método propuesto:

$$C_6H_5C(CH_3)_2^-Na^+ + \text{xilenos} \rightleftharpoons C_6H_5CH(CH_3)_2 + X + \text{dos xilenos}$$

(*Observación* al apartado (d): Véanse Secs. 11.11, 5.21 y 14.16.)

18. Desarróllense todos los pasos para una posible síntesis de laboratorio de cada uno de los siguientes compuestos, partiendo de benceno o tolueno. Usense todos los reactivos alifáticos e inorgánicos que sean necesarios. Síganse las instrucciones del final del capítulo 5. Supóngase que es posible separar un isómero *para* puro de una mezcla *orto,para*.

(a) etilbenceno
(b) estireno
(c) fenilacetileno
(d) isopropilbenceno
(e) 2-fenilpropeno
(f) 3-fenilpropeno (alilbenceno)
(g) 1-fenilpropino (dos maneras)
(h) (*E*)-1-fenilpropeno
(i) (*Z*)-1-fenilpropeno
(j) *p*-*t*-butiltolueno
(k) *p*-nitroestireno
(l) bromuro de *p*-bromobencilo
(m) bromuro de *p*-nitrobenzalo
(n) ácido *p*-bromobenzoico
(o) ácido *m*-bromobenzoico
(p) 1,2-difeniletano
(q) *p*-nitrodifenilmetano (p-$O_2NC_6H_4CH_2C_6H_5$)

19. Descríbanse ensayos químicos sencillos para distinguir entre:

(a) benceno y ciclohexano
(b) benceno y 1-hexeno
(c) tolueno y *n*-heptano
(d) ciclohexilbenceno y 1-fenilciclohexeno
(e) alcohol bencílico ($C_6H_5CH_2OH$) y *n*-pentilbenceno
(f) alcohol cinamílico ($C_6H_5CH{=}CHCH_2OH$) y 3-fenil-1-propanol ($C_6H_5CH_2CH_2CH_2OH$)
(g) clorobenceno y etilbenceno
(h) nitrobenceno y *m*-dibromobenceno

Descríbase exactamente lo que se *haría* y *observaría*.

20. Descríbanse métodos químicos (no necesariamente pruebas sencillas) que permitan distinguir entre los compuestos de cada uno de los siguientes grupos. (Por ejemplo, utilícese la Tabla 23.1, Sec. 23.2.)

(a) 1-fenilpropeno, 2-fenilpropeno, 3-fenilpropeno (alilbenceno)
(b) todos los alquilbencenos de fórmula C_9H_{12}
(c) *m*-clorotolueno y cloruro de bencilo
(d) *p*-divinilbenceno (p-$C_6H_4(CH{=}CH_2)_2$) y 1-fenil-1,3-butadieno
(e) $C_6H_5CHClCH_3$, p-$CH_3C_6H_4CH_2Cl$, y p-$ClC_6H_4C_2H_5$

21. Se cree que un compuesto desconocido puede ser uno de los siguientes. Descríbase cómo se procedería para determinar cuál. Donde sea factible, úsense ensayos químicos sencillos; donde sea necesario, utilícense métodos químicos más elaborados, como la hidrogenación catalítica, la degradación, etc. Donde sea preciso, utilícese la tabla 23.1, sección 23.2.

	p.e., °C		p.e., °C
bromobenceno	156	*p*-clorotolueno	162
3-fenilpropeno	157	*o*-etiltolueno	162
m-etiltolueno	158	*p*-etiltolueno	163
n-propilbenceno	159	mesitileno	165
o-clorotolueno	159	2-fenilpropeno	165
m-clorotolueno	162		

22. El compuesto *indeno*, C_9H_8, que se encuentra en el alquitrán de hulla, decolora rápidamente el Br_2/CCl_4 y el $KMnO_4$. Sólo absorbe un mol de hidrógeno con facilidad para dar *indano*, C_9H_{10}. Una hidrogenación más enérgica produce un compuesto de fórmula C_9H_{16}. La oxidación vigorosa del indeno da ácido ftálico. ¿Cuál es la estructura del indeno? ¿Del indano? (*Indicación*: Véase Problema 12.20, Sec. 12.18.)

23. Se irradió con luz ultravioleta durante varias horas una solución de 0.01 mol de peróxido de *t*-butilo (Cap. 3, Problema 20) en exceso de etilbenceno. El análisis cromatográfico de los gases del producto detectó la presencia de aproximadamente 0.02 mol de alcohol *t*-butílico. La evaporación del alcohol y del etilbenceno no reaccionado dejó un residuo sólido que se separó por cromatografía en sólo dos productos: A (1 g) y B (1 g). Tanto A como B tenían la fórmula empírica C_8H_9 y peso molecular 210. Ambos eran inertes al $KMnO_4$ diluido y frío, y al Br_2/CCl_4.

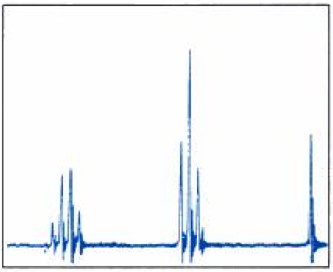
Al reemplazar el etilbenceno por isopropilbenceno en la reacción descrita, se obtuvieron resultados similares, salvo que se aisló un solo compuesto C (2.2 g), en vez de A y B. C tenía la fórmula empírica C_9H_{11}, peso molecular 238 y era inerte al $KMnO_4$ diluido y frío, y al Br_2/CCl_4.

¿Cuáles son las estructuras más probables para A, B y C, y cuál es el mecanismo más probable para que se formen?

24. La energía de disociación de enlaces para el enlace C—C central en el hexaciclopropiletano es sólo de 45 kcal/mol. Además de la interacción estérica, ¿cuál es el segundo factor que puede contribuir a la debilidad de este enlace? (*Indicación*: Véase Sec. 12.9.)

16

Espectroscopia y estructura



16.1 Determinación de la estructura: métodos espectroscópicos

Al comienzo de nuestro estudio (Sec. 3.32), desarrollamos los pasos generales seguidos por un químico orgánico cuando se enfrenta a un compuesto desconocido y debe encontrar respuesta a la pregunta: *¿Qué es?* Vimos en detalle algunas de las formas para llevar a cabo los diferentes pasos: determinación del peso y fórmula moleculares, detección de la presencia —o ausencia— de ciertos grupos funcionales, degradación a compuestos más simples, conversión en derivados, síntesis mediante una vía inequívoca.

En cada etapa de la determinación estructural —desde el aislamiento y la purificación de la sustancia desconocida hasta su comparación final con una muestra auténtica—, el empleo de instrumentos ha revolucionado el ejercicio de la química orgánica desde la Segunda Guerra Mundial. Los instrumentos no sólo permiten al químico orgánico realizar *más rápidamente* lo que está haciendo, sino que, más importante, le permiten hacer cosas que *no* habría podido hacer antes: analizar mezclas complejas de compuestos íntimamente relacionados, describir la estructura de las moléculas con un detalle antes inimaginable, detectar, identificar y medir la concentración de intermediarios de vida corta, cuya existencia era especulativa hasta hace poco.

Ya nos hemos familiarizado con algunos aspectos del panorama de la química orgánica. Mientras no nos alejemos demasiado de nuestra base, podemos encontrar nuestra vía sin perdernos. Estamos preparados para interpretar el tipo de información que proporcionan estos instrumentos modernos para que nos ayuden a ver con más claridad las novedades que encontremos y a reconocerlas mejor cuando volvamos a hallarlas. Los instrumentos relacionados con nuestro interés primario, la estructura molecular, son los *espectrómetros*, los medidores de espectros. Trabajaremos con dos de los muchos tipos de espectros

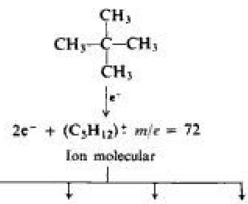
existentes: el *infrarrojo* (*IR*) y el de *resonancia magnética nuclear* (*RMN protónica* y *RMC*), puesto que son los caballos de batalla del laboratorio orgánico moderno; de ellos nos dedicaremos principalmente a la resonancia magnética nuclear. También describiremos brevemente otros tres tipos de espectros: *de masas*, *ultravioleta* (*UV*) y *de resonancia del espín electrónico* (*RSE*).

Debemos tener en cuenta que lo tratado hasta aquí debe simplificarse mucho. Existen muchas excepciones a las generalizaciones que haremos: muchas trampas en las que puede caerse. Nuestra capacidad para aplicar métodos espectroscópicos a la determinación de estructuras orgánicas se halla limitada por nuestra comprensión de la química orgánica como un todo —donde sólo somos principiantes—. Mientras seamos conscientes de los peligros que puede acarrear algún aprendizaje y estemos dispuestos a cometer errores para sacar provecho de ellos, valdrá la pena aceptar que somos principiantes en este campo de la química orgánica.

Veamos primero el espectro de masas y luego los otros, que, como veremos, forman parte —en diferentes intervalos de longitudes de onda— de un solo espectro: el de la radiación electromagnética.

16.2 Espectro de masas

En el espectrómetro de masas se bombardean las moléculas con un haz de electrones energéticos, que las ionizan y rompen en muchos fragmentos, algunos de los cuales son iones positivos. Cada tipo de ion tiene una razón particular de masa a carga, o *valor m/e*. La carga es 1 para la mayoría de estos iones, de manera que *m/e* es simplemente la masa del ion. Para el neopentano, por ejemplo, tenemos:



	$(C_4H_9)^+$	$(C_3H_5)^+$	$(C_2H_5)^+$	$(C_2H_3)^+$	y otros
m/e:	57	41	29	27	
Intensidad relativa:	100 *Pico base*	41.5	38.5	15.7	

El conjunto de iones se analiza de modo que se obtiene una señal para cada valor de *m/e* representado; la intensidad de cada señal refleja la abundancia relativa del ion que produce la señal. El pico mayor se denomina *pico base*, y su intensidad se toma como 100; las de los otros máximos se expresan en relación con el pico base. Un diagrama —incluso una lista— que ilustra las intensidades relativas de las señales correspondientes a los diversos valores *m/e* se denomina *espectro de masas*, y es muy característico de un compuesto en particular. Como ejemplo, comparemos los espectros de los dos isómeros ilustrados en la figura 16.1.

Los espectros de masas pueden utilizarse de dos modos generales: (a) para comprobar la identidad de dos compuestos y (b) para ayudar a establecer la estructura de un sustancia nueva.

Se demuestra que dos compuestos son idénticos por el hecho de tener propiedades físicas idénticas: puntos de fusión y ebullición, densidad, índice de refracción, etc. Cuanto mayor es el número de propiedades físicas medidas, más fuerte es la evidencia. Pues bien, un solo espectro de masas comprende docenas de propiedades físicas, pues muestra las abundancias relativas de docenas de fragmentos diferentes. Si determinamos el espectro de masas de un compuesto desconocido y encontramos que es idéntico al de una sustancia de estructura conocida ya descrita, concluimos —sin la menor duda— que ambos son idénticos.

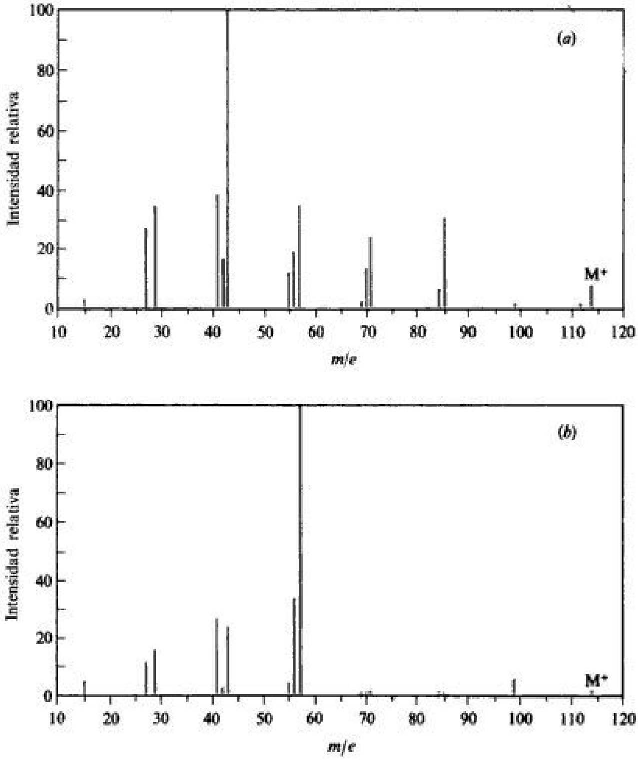


Fig. 16.1 Espectros de masas de dos alcanos isómeros. (*a*) *n*-Octano, (*b*) 2,2,4-trimetilpentano.

El espectro de masas ayuda a establecer la estructura de una sustancia *nueva* de varias maneras diferentes: dar un peso molecular exacto; dar una fórmula molecular o, al menos, reducir las posibilidades a muy pocas. También puede indicar la presencia de ciertas unidades estructurales en una molécula.

Al eliminar un electrón de la molécula original, se genera el *ion molecular* (o *ion matriz*), cuyo valor *m/e* es, evidentemente, el peso molecular del compuesto. A veces, el pico M^+ es el base y puede reconocerse fácilmente. Sin embargo, a menudo no lo es —incluso puede ser muy pequeño— y se requiere un trabajo considerable para localizarlo. Una vez identificado, da el peso molecular más exacto que puede medirse.

$$M + e^- \longrightarrow M^+ + 2e^-$$

Ion molecular
(Ion matriz)
m/e = peso molecular

Podría pensarse que el máximo M^+ sería el pico del valor *m/e* más alto, pero no es así. La mayoría de los elementos se encuentran naturalmente en forma de varios isótopos. Por lo general predomina ampliamente el más liviano, siendo más escasos los más pesados. La tabla 16.1 relaciona las abundancias relativas de algunos isótopos pesados.

Tabla 16.1 ABUNDANCIA DE ALGUNOS ISÓTOPOS PESADOS

Isótopo pesado	Abundancia en relación con isótopo de peso atómico más bajo
^{2}H	0.015%
^{13}C	1.11
^{15}N	0.37
^{18}O	0.20
^{33}S	0.78
^{34}S	4.4
^{37}Cl	32.5
^{81}Br	98.0

El peso molecular que generalmente se determina y con el que se trabaja es la suma de los pesos atómicos promedio de los elementos, y refleja la presencia de estos isótopos pesados. Sin embargo, esto no es cierto con respecto al peso molecular obtenido del espectro de masas, pues en él, el máximo M^+ se debe sólo a moléculas que contienen el isótopo más común de cada elemento.

Consideremos el benceno como ejemplo. El pico M^+, *m/e* 78, sólo se debe a iones de fórmula $C_6H_6^+$. Hay un pico en *m/e* 79, el M + 1, debido al $C_5{}^{13}CH_6^+$ y al $C_6H_5D^+$. Hay uno M + 2 en *m/e* 80, debido al $C_4{}^{13}C_2H_6^+$, $C_5{}^{13}CH_5D^+$ y $C_6H_4D_2^+$. Ahora, debido a la baja abundancia natural de la mayoría de los isótopos pesados, estos picos isotópicos suelen ser mucho menos intensos que el M^+; lo baja que sea la intensidad depende de los elementos a los que se deben. En el caso del benceno, los máximos M + 1 y M + 2 corresponden al 6.75 % y 0.18 %, respectivamente, de la intensidad de M^+. (Sin embargo, la Tabla 16.1 indica que un compuesto monoclorado tendría un pico M + 2 con alrededor de un tercio de la intensidad de M^+, y uno monobromado tendría picos M y M + 2 de intensidades aproximadamente iguales.)

Estos máximos isotópicos permiten determinar la fórmula molecular del compuesto. Conociendo las abundancias naturales relativas de los isótopos, puede calcularse para

cualquier fórmula molecular la intensidad relativa que es de esperar para cada pico isotópico: M + 1, M + 2, etc. Los resultados de estos cálculos están disponibles en tablas. Como ejemplo, consideremos una sustancia para la cual M^+ vale 44. El compuesto podría ser (entre otras posibilidades menos probables) N_2O, CO_2, C_2H_4O o C_3H_8. Utilizando la tabla 16.2, seleccionaremos sin dificultad la fórmula más probable, a partir de los datos espectrales de masas.

Tabla 16.2 INTENSIDADES CALCULADAS DE PICOS ISOTÓPICOS

	M	M + 1	M + 2
N_2O	100	0.80	0.20
CO_2	100	1.16	0.40
C_2H_4O	100	1.91	0.01
C_3H_8	100	3.37	0.04

Finalmente, el estudio de compuestos de estructura conocida comienza a revelar los factores que determinan qué fragmentos puede romper una estructura determinada. Aquí descubriremos mucho que nos resulta familiar: la formación preferencial de carbocationes que reconocemos como relativamente estables; la eliminación de pequeñas moléculas estables, como agua, amoniaco y monóxido de carbono. En condiciones energéticas de trabajo, pueden producirse reordenamientos extensos que complican la interpretación de resultados, pero también se están reconociendo ciertos esquemas. La *dirección* de las transposiciones es hacia los iones más estables, como era de esperar. A medida que estos conocimientos se acumulan, se invierte el proceso: se deduce la estructura de un compuesto desconocido por el tipo de fragmentación que sufre.

16.3 Espectro electromagnético

Ya estamos familiarizados con varios tipos de radiación electromagnética: luz (visible, ultravioleta, infrarroja), rayos X, ondas de radio y radar, que forman parte de un espectro muy amplio extendido desde los rayos gamma, cuyas longitudes de onda se miden en fracciones de un angstrom, hasta las ondas de radio, cuyas longitudes de onda se expresan en metros e incluso kilómetros. Todas estas ondas tienen la misma velocidad: 3×10^{10} cm por segundo. Su frecuencia está relacionada con la longitud de onda por la expresión

$$\nu = c/\lambda$$

donde ν = frecuencia, en Hz (*hertz*, ciclos/s)
λ = longitud de onda, en cm
c = velocidad, 3×10^{10} cm/s

Cuanto más corta es la longitud de onda, mayor es la frecuencia.

Si se hace pasar un haz de radiación electromagnética por una sustancia, la radiación

puede ser absorbida o transmitida, dependiendo de su frecuencia y de la estructura de las moléculas que encuentra. La radiación electromagnética es energía, por lo que cuando una molécula absorbe radiación, gana energía. La cantidad que gana depende de la frecuencia de la radiación: cuanto mayor es la frecuencia (cuanto más corta es la longitud de onda), mayor es la ganancia en energía.

$$\Delta E = h\nu$$

donde

ΔE = ganancia en energía, en erg

h = constante de Planck, 6.5×10^{-27} erg s

ν = frecuencia, en Hz

La energía ganada por la molécula puede causar un aumento de las vibraciones o rotaciones de los átomos, o subir electrones a niveles superiores de energía. La frecuencia particular de radiación que puede absorber una molécula determinada depende de los cambios vibracionales, rotacionales o electrónicos permitidos en dicha molécula. El espectro de un compuesto es un gráfico que indica cuánta radiación electromagnética se absorbe (o transmite) en cada frecuencia, y puede ser muy característico de la estructura de dicha sustancia.

16.4 Espectro infrarrojo

De todas las propiedades de un compuesto orgánico, la que da más información acerca de su estructura es su espectro infrarrojo.

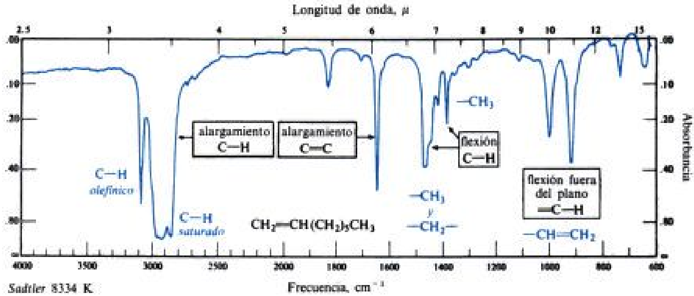
Una molécula vibra constantemente: sus enlaces se *alargan* (y contraen) y se *comban* recíprocamente. La absorción de la luz infrarroja produce cambios en las vibraciones de una molécula: la luz que se encuentra más allá (frecuencia menor, longitud de onda mayor, energía menor) del rojo del espectro visible.

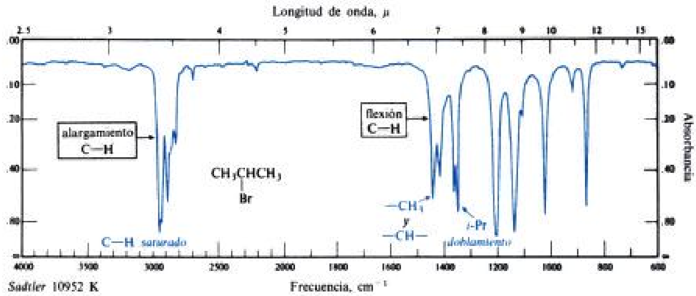
Las partes específicas del espectro infrarrojo se denotan por su longitud de onda o —lo preferible— por su frecuencia. La longitud de onda se expresa en micrones, μ ($1\mu = 10^{-4}$ cm o 10^4 Å). La frecuencia no se expresa en hertz, sino en *números de onda*, cm^{-1}, a menudo llamados *centímetros recíprocos*; el número de onda es simplemente el número de ondas por centímetro, y es igual al recíproco de la longitud de onda en centímetros.

Como el espectro de masas, el infrarrojo es una propiedad muy característica de un compuesto orgánico —véanse los espectros de la Fig. 16.2, por ejemplo—, y puede emplearse para establecer la identidad de dos compuestos y revelar la estructura de uno nuevo.

Dos sustancias que tienen espectros infrarrojos idénticos, efectivamente son idénticas en miles de propiedades físicas —la absorción de luz a miles de frecuencias diferentes—, por lo que ciertamente debe tratarse del mismo compuesto. (Una región del espectro infrarrojo se denomina, muy apropiadamente, región *dactiloscópica*.)

El espectro infrarrojo ayuda a conocer la estructura de un compuesto nuevo al informar de los grupos que se encuentran en una molécula, o que no están en ella. Un grupo de átomos determinado da origen a *bandas de absorción características*; es decir, un grupo específico absorbe luz de frecuencias determinadas, que son prácticamente las mismas de un compuesto a otro. Así, por ejemplo, el grupo de alcoholes —OH absorbe fuertemente a 3200-3600 cm^{-1}; el grupo cetónico C═O, a 1710 cm^{-1}; el grupo —C≡N, a 2250 cm^{-1}; el —CH_3, a 1450 y 1375 cm^{-1}.





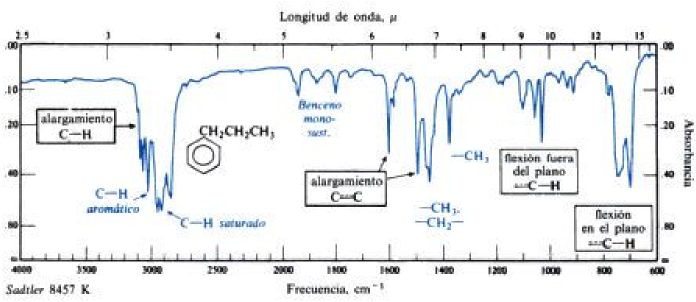


Fig. 16.2 Espectros infrarrojos. (*a*) 1-octeno; (*b*) bromuro de isopropilo; (*c*) *n*-butilbenceno.

La interpretación de un espectro infrarrojo no es sencilla: ciertas bandas pueden estar enmascaradas por el solapamiento de otras. Pueden aparecer sobretonos (armónicos) a frecuencias exactamente del doble que la banda fundamental. La banda de absorción de un grupo en particular puede *desplazarse* por vías características estructurales —como conjugación, atracción de electrones por un sustituyente vecino, tensión angular o de Van der Waals, puentes de hidrógeno—, y puede confundirse con una banda de un grupo totalmente diferente. (En cambio, si se reconocen adecuadamente, dichos desplazamientos *revelan* las características estructurales que los originan.)

En nuestro estudio, las metas serán modestas: aprender a reconocer algunas de las bandas de absorción más notorias y adquirir algo de práctica en la correlación de datos infrarrojos con otros tipos de información. Debemos comprender que sólo haremos uso de una pequeñísima fracción de la información contenida en un espectro infrarrojo, que puede aprovecharse por una persona experimentada en estructuras orgánicas.

La tabla 16.3 reúne las frecuencias características de absorción infrarroja de varios grupos. Observaremos con más detenimiento los espectros infrarrojos de hidrocarburos en la sección 16.18, y en capítulos posteriores estudiaremos los espectros de otras familias de compuestos.

Tabla 16.3 FRECUENCIAS CARACTERÍSTICAS DE ABSORCIÓN INFRARROJA[a]

Enlace	Tipo de compuesto	Intervalo de frecuencia, cm^{-1}	Referencia
C—H	Alcanos	2850-2960 1350-1470	Sec. 16.18
C—H	Alquenos	3020-3080 (*m*) 675-1000	Sec. 16.18
C—H	Anillos aromáticos	3000-3100 (*m*) 675-870	Sec. 16.18
C—H	Alquinos	3300	Sec. 16.18
C=C	Alquenos	1640-1680 (*v*)	Sec. 16.18
C≡C	Alquinos	2100-2260 (*v*)	Sec. 16.18
C⋯C	Anillos aromáticos	1500, 1600 (*v*)	Sec. 16.18
C—O	Alcoholes, éteres, ácidos carboxílicos, ésteres	1080-1300	Sec. 18.11 Sec. 19.18 Sec. 23.22 Sec. 24.25
C=O	Aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres	1690-1760	Sec. 21.16 Sec. 23.22 Sec. 24.25
O—H	Alcoholes monómeros, fenoles	3610-3640 (*v*)	Sec. 18.11 Sec. 28.14
	Alcoholes con puentes de hidrógeno, fenoles	3200-3600 (ancha)	Sec. 18.11 Sec. 28.14
	Acidos carboxílicos	2500-3000 (ancha)	Sec. 23.22
N—H	Aminas	3300-3500 (*m*)	Sec. 27.21
C—N	Aminas	1180-1360	Sec. 27.21
C≡N	Nitrilos	2210-2260 (*v*)	
$—NO_2$	Compuestos nitro	1515-1560 1345-1385	

[a] Todas las bandas son intensas, salvo las marcadas: *m*, moderada; *v*, variable.

16.5 Espectro ultravioleta

La luz de longitud de onda entre unos 400 nm y 750 nm es visible. (Un *nanómetro*, nm, es igual a 10^{-7} cm, que corresponde a una mμ.) Más allá del extremo rojo del espectro visible (λ mayor que 750 nm) se encuentra la región infrarroja. Más allá del extremo violeta del espectro visible (λ menor que 400 nm) se encuentra la región ultravioleta.

Los espectrómetros para el ultravioleta de uso común miden la absorción de luz en la región visible y ultravioleta «cercana», es decir, en el intervalo 200-750 nm. Esta luz es de frecuencia más elevada (y de mayor energía) que la infrarroja y, cuando es absorbida por una molécula, produce cambios en estados electrónicos que requieren más energía.

En una transición a un nivel electrónico más alto, una molécula puede ir *desde* cualquiera de varios subniveles, correspondientes a diversos estados vibracionales y rotacionales, *hacia* cualquiera de varios otros subniveles: el resultado es la observación de bandas anchas de absorción ultravioleta. Mientras un espectro infrarrojo muestra muchos picos muy marcados, uno ultravioleta típico sólo indica algunas bandas anchas. Dicho espectro puede describirse convenientemente en función de la *posición* del máximo de la banda ($\lambda_{máx}$) y de la *intensidad* de dicha absorción ($\epsilon_{máx}$, el coeficiente de extinción).

Cuando decimos que una molécula es elevada a un nivel electrónico superior, indicamos el paso de un electrón de un orbital a otro de energía mayor. Este electrón puede ser cualquiera de los descritos: un electrón σ, uno π o uno n (un electrón no enlazante, es decir, uno de un par no compartido). Un electrón σ está firmemente sujeto, por lo que se necesita bastante energía para excitarlo; energía correspondiente a luz ultravioleta de onda corta, fuera del intervalo del espectrómetro usual, luz del ultravioleta «lejano». Las excitaciones que aparecen en el espectro ultravioleta (cercano) corresponden principalmente a los electrones n y π, mucho más sueltos, y de éstos, sólo alcanzan a manifestarse los saltos a los estados excitados más bajos: los más estables.

Las transiciones electrónicas que más interesan al químico orgánico son: (a) $n \rightarrow \pi^*$, en la que un electrón de un par no compartido pasa a un orbital π (*antienlazante*) inestable. Por ejemplo:



$n \longrightarrow \pi^*$

y (b) $\pi \rightarrow \pi^*$, en la que un electrón pasa de un orbital π (*enlazante*) estable a un π inestable. Por ejemplo:



$\pi \longrightarrow \pi^*$

Una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ puede ocurrir incluso para un alqueno simple, como el etileno, pero la absorción se realiza en el ultravioleta lejano. Sin embargo, la conjugación de dobles enlaces reduce la energía requerida para la transición, por lo que la absorción se desplaza hacia las longitudes de onda mayores, donde puede medirse más convenientemente. Si la conjugación comprende un número suficiente de dobles enlaces, la absorción se desplaza hacia la región visible, pasando el compuesto a ser coloreado. El β-caroteno, por ejemplo, es un pigmento amarillo que se encuentra en las zanahorias y hojas verdes, y es un precursor de la vitamina A. Contiene 11 dobles enlaces conjugados y debe su color a la absorción en el extremo violeta del espectro visible ($\lambda_{máx}$ 451 nm).

¿Cómo produce este efecto la conjugación? Hemos visto (Sec. 10.22) que el 1,3-butadieno, por ejemplo, se estabiliza por la contribución de estructuras con enlaces formales. Sin embargo, la estabilización no es muy grande, puesto que tales estructuras —y otras que

son iónicas— no son muy estables, y sólo contribuyen en menor escala al hibrido. Estructuras similares también contribuyen a un estado excitado del butadieno, pero en este caso su contribución es mucho más importante, debido a la inestabilidad de la molécula. La resonancia estabiliza *más* el estado excitado que el normal y, por tanto, reduce la diferencia entre ellos.

En contraposición con el espectro infrarrojo, el ultravioleta no se emplea fundamentalmente para demostrar la presencia de grupos funcionales individuales, sino más bien para establecer relaciones entre ellos, principalmente conjugación entre dos o más dobles enlaces (o triples) carbono-carbono; entre dobles enlaces carbono-carbono y carbono-oxigeno; entre dobles enlaces y un anillo aromático, e incluso la presencia de un anillo aromático. Además, puede revelar el número y la ubicación de sustituyentes unidos a los carbonos del sistema conjugado.

16.6 Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN)

Ciertos átomos, al igual que los electrones, tienen núcleos con *espín.* El giro de estas partículas cargadas —la circulación de la carga— genera un *momento magnético* a lo largo del eje de espín, de modo que estos núcleos actúan como minúsculos imanes de barra. Uno de estos núcleos —el que más interesa— es el *protón*, el núcleo del hidrógeno ordinario, ^{1}H.

Si se coloca un protón en un campo magnético externo, su momento, de acuerdo con la mecánica cuántica, puede alinearse de dos formas: *con* o *contra* el campo externo. La alineación con el campo es la más estable, debiendo absorberse energía para «invertir» el minúsculo imán protónico y así colocarlo alineado contra el campo, que es la situación menos estable.

La energía necesaria para invertir el protón depende, como es de suponer, de la intensidad del campo externo: cuanto más intenso es aquél, mayor es la tendencia a permanecer alineado con él, y más elevada es la frecuencia (*recuérdese que* $\Delta E = h\nu$) de la radiación necesaria para conseguir la inversión.

$$\nu = \frac{\gamma H_0}{2\pi}$$

siendo ν = frecuencia, en Hz
H_0 = intensidad del campo magnético, en gauss
γ = una constante nuclear, la *razón giromagnética*, 26 750 para el protón

En un campo de 14 092 gauss, por ejemplo, la energía requerida corresponde a radiación electromagnética de 60 MHz (60 mehagertz o 60 millones de ciclos por segundo): radiación en

el intervalo de radiofrecuencia y de energía mucho menor (frecuencia más baja, longitud de onda mayor) que la luz infrarroja.

En principio, podríamos colocar una sustancia en un campo magnético de intensidad constante para obtener un espectro en la misma forma que logramos uno infrarrojo o uno ultravioleta: haciendo pasar radiación de frecuencia que cambia constantemente por la sustancia, y observando la frecuencia con que se absorbe la radiación. Sin embargo, se ha encontrado que en la práctica es más conveniente mantener constante la frecuencia de la radiación y variar la intensidad del campo magnético. Para cierto valor de la intensidad del campo, la energía necesaria para invertir el protón coincide con la de la radiación, se produce la absorción y se observa una señal. Dicho espectro es un *espectro de resonancia magnética nuclear* (RMN) (Fig. 16.3).

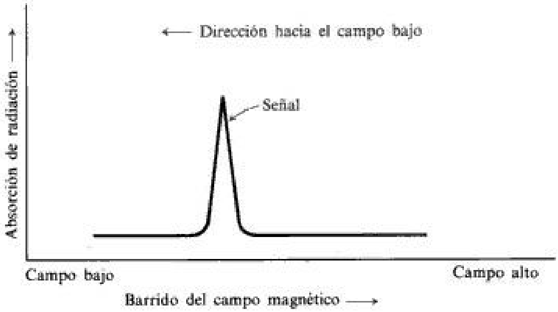


Fig. 16.3 El espectro RMN.

Puesto que el núcleo implicado es el protón, el espectro suele llamarse *RMP* (resonancia magnética protónica), para diferenciarlo de espectros que involucran núcleos como ^{13}C (llamados espectros *RMC* o ^{13}*CRMN*) o ^{19}F.

Si la situación fuera tan simple como la descrita, todos los protones de una molécula orgánica absorberían exactamente la misma intensidad de campo, y el espectro consistiría en una sola señal que no revelaría prácticamente nada de la estructura de la molécula. Sin embargo, la frecuencia que absorbe el protón depende del campo magnético que el protón *percibe*, y esta intensidad de campo *efectiva* no es la misma que la *aplicada*. La intensidad efectiva en cada protón depende del ambiente del protón —entre otras cosas, de la densidad electrónica alrededor del protón, y de la presencia de otros protones cercanos—. Cada protón o, más precisamente, cada conjunto de protones equivalentes tendrá un ambiente ligeramente diferente de cualquier otro conjunto, por lo que requerirá una intensidad de campo *aplicada* ligeramente *diferente* para producir la *misma* intensidad de campo *efectiva*: la intensidad particular a la que se produce absorción.

Por tanto, para cierta radiofrecuencia *todos los protones absorben a la misma intensidad de campo efectiva, pero a diferentes intensidades aplicadas*. Esta última se mide y utiliza para confeccionar el diagrama de absorción.

El resultado es un espectro con muchos picos de absorción que reflejan diferencias en el ambiente de protones, y dan una información increíblemente detallada acerca de la estructura molecular.

En las secciones siguientes analizaremos varios aspectos del espectro RMN:

(a) el *número de señales*, que indica cuántos «tipos» de protones diferentes hay en una molécula;

(b) las *posiciones de las señales*, que indican algo acerca del entorno electrónico de cada tipo de protón;

(c) las *intensidades de las señales*: que indican cuántos protones de cada tipo hay, y

(d) el *desdoblamiento de una señal* en varios picos, que informa sobre el entorno de un protón con respecto a otros protones cercanos.

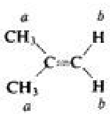
16.7 RMN. Número de señales. Protones equivalentes y no equivalentes

En una molécula, los protones rodeados del mismo ambiente absorben a la misma intensidad (aplicada) de campo. Protones de ambientes diferentes absorben a intensidades (aplicadas) distintas. Un conjunto de protones de un mismo entorno son *equivalentes*. Por consiguiente, el número de señales del espectro RMN revela el número de conjuntos de protones equivalentes que contiene una molécula, o sea, cuántos «tipos» de protones tiene.

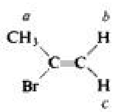
Para nuestros fines, los protones equivalentes son simplemente los químicamente equivalentes, y ya hemos tenido una práctica considerable para identificarlos. Por ejemplo, al observar cada una de las siguientes fórmulas estructurales, podemos reconocer con facilidad como equivalentes los protones designados con la misma letra:

$\underset{a}{CH_3}-\underset{b}{CH_2}-Cl$	$\underset{a}{CH_3}-\underset{b}{CHCl}-\underset{a}{CH_3}$	$\underset{a}{CH_3}-\underset{b}{CH_2}-\underset{c}{CH_2}-Cl$
2 señales RMN	*2 señales RMN*	*3 señales RMN*
Cloruro de etilo	Cloruro de isopropilo	Cloruro de *n*-propilo

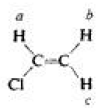
Para que los protones sean químicamente equivalentes, deben serlo *estereo*químicamente. Así, advertimos que podemos analizar sin dificultad las fórmulas siguientes:



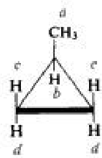
2 señales RMN
Isobutileno



3 señales RMN
2-Bromopropeno

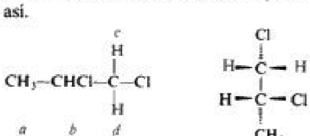


3 señales RMN
Cloruro de vinilo



4 señales RMN
Metilciclopropano

El 1,2-dicloropropano (ópticamente activo o inactivo) da cuatro señales RMN, y sólo significa un pequeño trabajo con modelos o fórmulas estereoquímicas para convencernos de que efectivamente debe ser así.



4 señales RMN
1,2-Dicloropropano

Los ambientes de los dos protones del C-1 *no* son iguales (y ningún giro alrededor de enlaces simples conseguirá igualarlos); los protones no son equivalentes, por lo que absorberán a intensidades de campo diferentes.

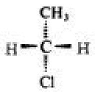
Una fórmula permite reconocer qué protones están en distintos ambientes y que, por tanto, dan señales distintas. No siempre podemos anticipar —en especial con protones estereoquímicamente diferentes— *hasta qué punto* se diferencian sus ambientes. Puede ser que no se distingan lo suficiente como para dar señales con separación apreciable, por lo que es posible que aparezcan *menos* señales de las esperadas.

¿Cómo llegamos a las conclusiones de estos últimos párrafos? La mayoría de nosotros juzgamos la equivalencia de protones —quizá inconscientemente— según el número de isómeros (Sec. 4.2), que ciertamente es la manera más fácil. Imaginamos cada protón reemplazado, a su vez, por algún otro átomo Z. Si el reemplazo de cualquiera de dos protones por Z diera el mismo producto, o productos enantiómeros, los dos protones serían químicamente equivalentes en un medio aquiral. Ignoramos la existencia de isómeros conformacionales y, como veremos en la sección 16.13, esto es lo que debemos hacer.

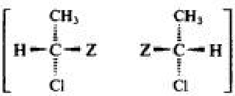
Consideremos el cloruro de etilo como ejemplo. El cambio de un protón metílico daría $CH_2Z—CH_2Cl$, y el de uno metilénico, $CH_3—CHZCl$. Por supuesto, estos son productos diferentes, lo que permite reconocer de inmediato que los protones metílicos no son equivalentes con los metilénicos.

El producto $CH_2Z—CH_2Cl$ es el mismo, *cualquiera que sea* el protón metílico que se reemplace. El ambiente (promedio) de los tres protones es idéntico, por lo que esperamos una sola señal RMN para ellos.

El reemplazo de cualquiera de los dos protones metilénicos daría un isómero de un par de enantiómeros:

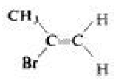


Protones enantiotópicos
Cloruro de etilo

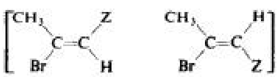


Estos pares protónicos se denominan **protones enantiotópicos**. Sus ambientes son imágenes especulares entre sí; en un medio aquiral, estos protones se comportan como si fueran equivalentes, por lo que observamos una sola señal RMN para el par.

Pasando al 2-bromopropeno, vemos que el reemplazo de cualquiera de los protones vinílicos da uno de un par de diastereómeros (en este caso, isómeros geométricos):

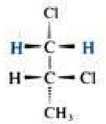


Protones diastereotópicos
2-Bromopropeno

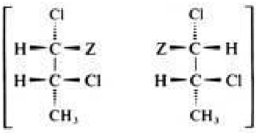


Estos pares protónicos se denominan **protones diastereotópicos**. Los ambientes de éstos dos protones no son idénticos ni imágenes especulares recíprocas; por tanto, no son equivalentes y anticipamos una señal RMN de cada uno de ellos.

En forma análoga, los dos protones de C-1 del 1,2-dicloropropano son diastereotópicos, no equivalentes, y dan señales RMN separadas.



Protones diastereotópicos
1,2-Dicloropropano



Volveremos a los conceptos de ligandos enantiotópicos y diastereotópicos en el capítulo 22 y veremos su importancia fundamental para la comprensión de la estereoquímica.

En la sección 16.13 haremos un estudio más detenido de la equivalencia. Sin embargo, las guías que hemos dado aquí —basadas en la rotación rápida en torno a enlaces simples— son válidas para la mayoría de los espectros obtenidos en condiciones ordinarias, especialmente a temperatura ambiente.

16.8 RMN. Posiciones de las señales. Desplazamiento químico

Al igual que el número de señales de un espectro RMN indica la cantidad de tipos de protones que contiene una molécula, la *posición de las señales* ayuda a identificar el *tipo* de protones: si son aromáticos, alifáticos, primarios, secundarios o terciarios; si son bencílicos, vinílicos, acetilénicos; si son adyacentes a un halógeno o a otros átomos o grupos. Estos diferentes tipos de protones tienen ambientes electrónicos distintos, siendo estos últimos los que determinan la parte del espectro en la que absorbe el protón.

Cuando una molécula se ubica en un campo magnético —como sucede cuando se determina un espectro RMN—, sus electrones son obligados a circular y, al hacerlo, generan campos magnéticos secundarios: campos *inducidos*.

La circulación de electrones *en torno al protón* genera un campo, alineado de modo que en el protón se opone el campo aplicado, por lo que disminuye el campo detectado por el protón, por lo que se dice que el protón está **protegido**.

La circulación de electrones —específicamente electrones π— *en torno a núcleos cercanos* genera un campo que puede oponerse al campo aplicado en el protón o reforzarlo, dependiendo de la ubicación (Fig. 16.4). Si el campo inducido se opone al aplicado, el protón, como antes, está protegido. Si el campo inducido refuerza al aplicado, el campo experimentado por el protón se ve aumentado. En este caso, se dice que está **desprotegido**.

Un protón protegido, comparado con un protón desnudo, requiere una intensidad de campo aplicado mayor —y uno desprotegido, una menor—, para proporcionr la intensidad de campo efectiva específica que corresponda a la absorción. Por consiguiente, la protección desplaza la absorción al campo más alto, y la desprotección, al más bajo. Dichos desplazamientos de las posiciones de absorción RMN, causados por la protección y desprotección electrónica, se denominan **desplazamientos químicos**.

¿Cómo se miden la dirección y la magnitud —el *valor*— de un desplazamiento químico específico?

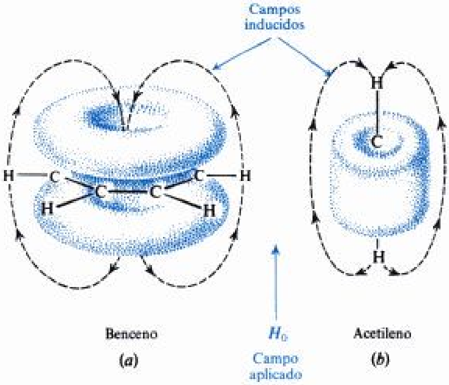


Fig. 16.4 El campo inducido (*a*) refuerza el campo aplicado en los protones aromáticos y (*b*) se opone al campo aplicado en los protones acetilénicos. Los protones aromáticos están desprotegidos, y los acetilénicos, protegidos.

La unidad más conveniente para expresar un desplazamiento químico es en partes por millón (ppm) del campo magnético total aplicado. Puesto que la protección y desprotección resultan de campos secundarios *inducidos*, la magnitud de un desaplazamiento químico es proporcional a la intensidad del campo aplicado o, lo que es equivalente, proporcional a la radiofrecuencia que el campo debe igualar. En cambio, si se expresa como *fracción* del campo aplicado —es decir, si se divide el desplazamiento observado por la radiofrecuencia

específica empleada—, entonces un desplazamiento químico tiene un valor constante independiente de la radiofrecuencia y del campo magnético utilizado por el espectrómetro RMN.

El **punto de referencia** para medir los desplazamientos químicos no es, por razones de orden práctico, la señal de un protón desnudo, sino la de un compuesto real: por lo general el tetrametilsilano, $(CH_3)_4Si$. Debido a la baja electronegatividad del silicio, la protección de los protones en el silano es mayor que en la mayoría de las demás moléculas orgánicas. Como resultado, la mayoría de las señales RMN aparecen en la misma dirección a partir de la del tetrametilsilano: *campo bajo.*

La escala de uso más común es la δ (*delta*). La posición de la señal del tetrametilsilano se toma como 0.0 ppm. La mayoría de los desplazamientos químicos tienen valores δ entre 0 y 10 (en realidad, menos 10). Un valor *δ pequeño* indica un desplazamiento *pequeño* hacia abajo y un valor *δ grande* representa un *gran* desplazamiento hacia el campo bajo.

Tabla 16.4 DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS PROTÓNICOS CARACTERÍSTICOS

Tipo de protón		Desplazamiento químico, ppm δ
Ciclopropano		0.2
Primario	$R\overset{H}{\underset{H}{C}}-H$	0.9
Secundario	$R_2\overset{H}{C}-H$	1.3
Terciario	R_3C-H	1.5
Vinílico	$C{=}C-H$	4.6-5.9
Acetilénico	$C{\equiv}C-H$	2-3
Aromático	$Ar-H$	6-8.5
Benzílico	$Ar-C-H$	2.2-3
Alílico	$C{=}C-\overset{H}{\underset{H}{C}}-H$	1.7
Fluoruros	$H-C-F$	4-4.5
Cloruros	$H-C-Cl$	3-4
Bromuros	$H-C-Br$	2.5-4
Yoduros	$H-C-I$	2-4
Alcoholes	$H-C-OH$	3.4-4
Eteres	$H-C-OR$	3.3-4
Esteres	$RCOO-C-H$	3.7-4.1
Esteres	$H-C-COOR$	2-2.2
Acidos	$H-C-COOH$	2-2.6
Compuestos carbonílicos	$H-C-C{=}O$	2-2.7
Aldehídos	$R\overset{H}{C}{=}O$	9-10
Hidroxílicos	$RO-H$	1-5.5
Fenólicos	$ArO-H$	4-12
Enólicos	$C{=}C-O-H$	15-17
Carboxílico	$RCOO-H$	10.5-12
Amino	$R\overset{H}{N}-H$	1-5

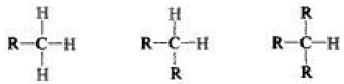
A veces se encuentra otra escala, τ (*tau*), donde la señal del tetrametilsilano tiene el valor 10.0 ppm. La mayoría de los valores τ se encuentra entre 0 y 10. Ambas escalas se relacionan mediante la expresión $\tau = 10 - \delta$.

La señal RMN de un protón determinado aparece a una intensidad de campo diferente que la del tetrametilsilano. Esta diferencia, el desplazamiento químico, no se mide en gauss, como podría pensarse, sino en unidades de frecuencia equivalentes (*recuérdese*: $\nu = \gamma H_0/2\pi$), y se divide por la frecuencia del espectrómetro utilizado. Así, para un espectrómetro que opera a 60 MHz, o 60×10^6 Hz:

$$\delta = \frac{\text{desplazamiento observado (Hz)} \times 10^6}{60 \times 10^6 \text{ Hz}}$$

Por tanto, el desplazamiento químico de un protón queda determinado por su ambiente electrónico. En una molécula dada, los protones con ambientes diferentes —protones no equivalentes— tienen desplazamientos químicos distintos. Los protones con ambiente igual —protones equivalentes— tienen el mismo desplazamiento químico. (Igualmente, lo tienen protones con ambientes que son imágenes especulares: los protones enantiotópicos.) Hemos visto lo que, en función de la estructura molecular, significa la equivalencia protónica.

Es más, se ha constatado que un protón con un ambiente determinado presenta casi el mismo desplazamiento, cualquiera que sea la molécula en la que se encuentra (véase Tabla 16.4). Tomemos como ejemplos las distintas clases de hidrógeno: primarios, secundarios y terciarios. En ausencia de otros sustituyentes cercanos, la absorción aparece alrededor de los valores siguientes:

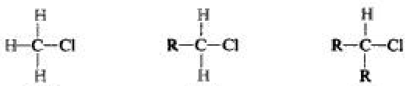


δ 0.9 $\qquad$ δ 1.3 $\qquad$ δ 1.5

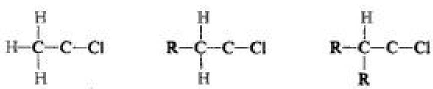
A su vez, todos estos protones difieren mucho de los aromáticos, los cuales, debido a la poderosa desprotección causada por la circulación de electrones π (véase Fig. 16.4), absorben en un campo muy bajo:

Ar—H $\qquad$ δ 6–8.5

La unión de un cloro al átomo de carbono portador de un protón produce un desplazamiento hacia el campo bajo. Si el cloro se une al carbono una vez extraído del carbono que lleva el protón, también hay un desplazamiento al campo bajo, pero esta vez mucho más débil.



δ 3.0 $\qquad$ δ 3.4 $\qquad$ δ 4.0



δ 1.5 $\qquad$ δ 1.7 $\qquad$ δ 1.6

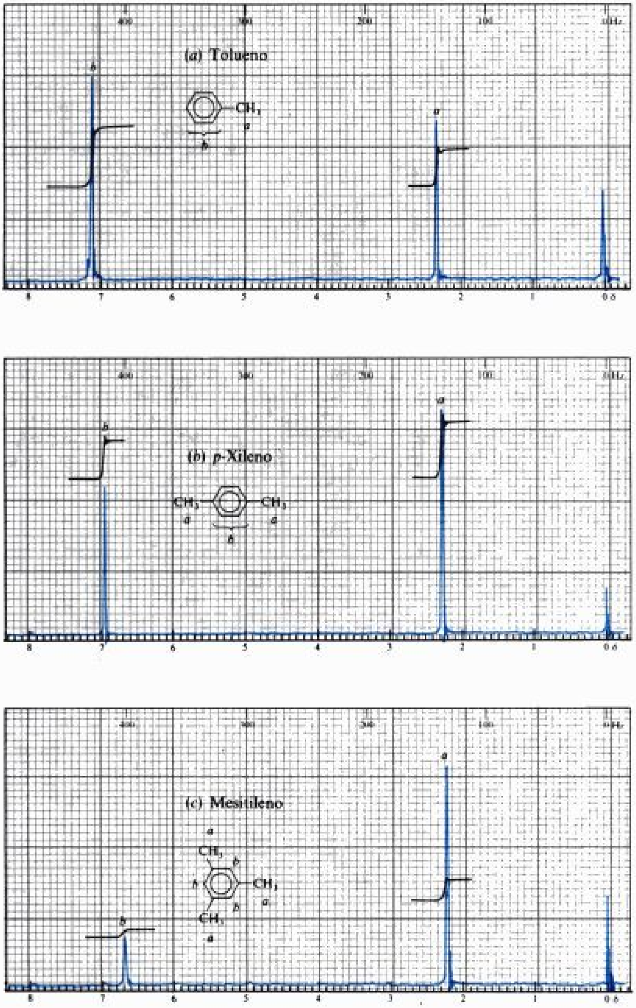


Fig. 16.5 Espectros RMN: desplazamiento químico. (*a*) Tolueno; (*b*) *p*-xileno; (*c*) mesitileno.

Dos cloros ocasionan un desplazamiento mayor hacia el campo bajo. Otros halógenos muestran un efecto similar.

El desplazamiento hacia el campo bajo provocado por el cloro es el que cabe esperar de su efecto inductivo: la atracción de electrones disminuye la densidad electrónica en la cercanía del protón, causando desprotección. El efecto de un sustituyente sobre el desplazamiento químico es, indudablemente, el resultado neto de muchos factores; sin embargo, a menudo observaremos desplazamientos que sugieren fuertemente que al menos uno de los factores responsables es un efecto inductivo.

Los espectros RMN (Fig. 16.5) de los alquilbencenos *tolueno, p-xileno* y *mesitileno* ilustran lo expuesto. Hay dos señales en cada uno de ellos: una para los protones de las cadenas laterales y otra para los del anillo. (Aquí, como en algunos compuestos aromáticos —aunque no en la mayoría—, los protones *orto, meta* y *para* presentan prácticamente los mismos desplazamientos químicos.)

En cada espectro, los protones anulares presentan la absorción en el campo bajo, característica de los protones aromáticos. La absorción no sólo es en campo bajo, sino además a una intensidad de campo casi *igual* para los tres compuestos: a δ 7.17, 7.05 y 6.78. (Estos valores no son *exactamente* iguales, puesto que el ambiente no es idéntico para los protones aromáticos en los tres compuestos.)

En cada compuesto, los protones de cadenas laterales —protones bencílicos— están suficientemente cerca del anillo como para sentir algo del efecto desprotector de los electrones π (Fig. 16.4), por lo que absorben en cierta medida a un campo algo más bajo que los protones alquílicos ordinarios: a δ 2.32, 2.30 y 2.25. En las sustancias, el ambiente de los protones de las cadenas laterales es casi idéntico, por lo que también lo son los desplazamientos químicos.

En consecuencia, la similitud estructural de estos tres alquilbencenos se refleja en la semejanza de sus espectros RMN. Hay, sin embargo, una diferencia importante en sus estructuras (en el *número* de protones aromáticos y de cadenas laterales) que se refleja en una diferencia importante en sus espectros RMN, como veremos en la siguiente sección.

El desplazamiento químico es fundamental en el espectro RMN, pues al separar las señales de absorción debidas a los diversos protones de la molécula, muestra todas las demás características espectrales. Los *valores numéricos* de los desplazamientos químicos, aunque significativos, no tienen la importancia fundamental que tienen las frecuencias de absorción en el espectro infrarrojo. En nuestro trabajo con RMN evitaremos la incertidumbre del principiante cuando intenta identificar con precisión las bandas de absorción infrarroja. Al mismo tiempo, tenemos que estudiar una mayor variedad de conceptos que, posiblemente, encontraremos más estimulantes y satisfactorios a nuestro nivel actual.

16.9 RMN. Area de picos y contabilización de protones

Veamos una vez más los espectros RMN (Fig. 16.5) del tolueno, *p*-xileno y mesitileno, concentrándonos ahora en la *intensidad* relativa de las señales, indicadas por los máximos de absorción, no por sus ubicaciones.

Juzgando por las alturas de las señales, apreciamos que el pico para los protones de la

cadena lateral (campo alto), es menor que el correspondiente a los aromáticos (campo bajo) en el caso del tolueno; es algo mayor en el caso del *p*-xileno, y considerablemente más alto para el mesitileno. Una comparación más exacta, basada en las *áreas bajo los picos*, indica que los picos para los protones de cadena lateral y los aromáticos tienen tamaños en la razón 3:5 para el tolueno; 3:2 (ó 6:4) para el xileno, y 3:1 (ó 9:3) para el mesitileno.

Esto ilustra una característica general de todos los espectros RMN: *el área bajo una señal RMN es directamente proporcional al número de protones que la originan.*

No es de extrañar que esto sea así. La absorción de cada cuanto de energía se debe a lo mismo: la inversión de un protón en el mismo campo magnético efectivo. Cuanto más protones se invierten, más energía se absorbe, y mayor resulta el área bajo el pico de absorción.

Las áreas bajo los picos se miden con un integrador electrónico y, generalmente, aparecen en el mapa espectral en forma de curva escalonada. Las alturas de los escalones son proporcionales a las áreas de las señales. El papel espectrográfico RMN es cuadriculado, por lo que podemos estimar alturas de escalones por simple conteo de cuadros. Logramos así un conjunto de números que están en la misma razón que los correspondientes a los diferentes tipos de protones. Convertimos este conjunto de números en otro de números enteros más pequeños, tal como hicimos para calcular fórmulas empíricas (Sec. 2.28). El número de protones que da origen a cada pico es igual al número entero o a un múltiplo para esa señal. (Véase como ejemplo Fig. 16.6.)

Tomemos todos los caminos posibles. Si conocemos la fórmula molecular y, en consecuencia, el número total de protones, podemos calcular el número de cuadros por protón por medio de la combinación de alturas de escalones. Si sospechamos la presencia de alguna particularidad estructural determinada que da una señal característica —por ejemplo, un protón de aldehído (—CHO) o carboxílico (—COOH), con señales en campo muy bajo—, podemos utilizar este escalón como punto de partida.

La resolución de los problemas siguientes nos dará una idea de la ayuda tan importante que es la «contabilización de protones» por RMN para la asignación de una estructura a una sustancia.

16.10 RMN. Desdoblamiento de señales. Acoplamiento espín-espín

Establecimos que un espectro RMN presenta un pico para cada tipo de protón de una molécula, como ilustran los pocos espectros examinados hasta ahora. Sin embargo, si observamos más allá, descubriremos muy pronto que la mayoría de los espectros son —o

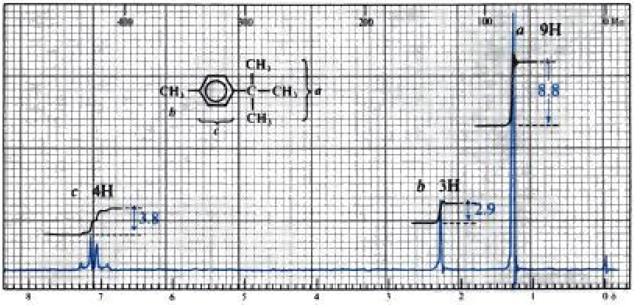


Fig. 16.6 Espectro RMN del *p*-*t*-butiltolueno. Contabilización de protones.
La razón de las alturas de los escalones $a:b:c$ es

$$8.8:2.9:3.8 = 3.0:1.0:1.3 = 9.0:3.0:3.9$$

O bien, como se conoce la fórmula molecular $C_{11}H_{16}$,

$$\frac{16 \text{ H}}{15.5 \text{ unidades}} = 1.03 \text{ H por unidad}$$

$$a = 1.03 \times 8.8 = 9.1 \quad b = 1.03 \times 2.9 = 3.0 \quad c = 1.03 \times 3.8 = 3.9$$

Cualquiera de las dos alternativas da: $a = 9$H; $b = 3$H; $c = 4$H.

Los 4H de $c(\delta = 7.1)$ están en el intervalo aromático, lo que sugiere un benceno disustituido $—C_6H_4—$. Los 3H de $b(\delta = 2.28)$ tienen un desplazamiento correspondiente a protones bencílicos, lo que da $CH_3—C_6H_4—$. Queda C_4H_9 que, en vista de los 9H de $a(\delta = 1.28)$, debe ser $—C(CH_3)_3$; como éstos están separados del anillo por un carbono, su desplazamiento es casi normal para un grupo alquilo. El compuesto es *t*-butiltolueno (en realidad, el *p*-isómero indicado por el esquema de absorción de los protones aromáticos).

parecen ser— mucho más complejos que lo expuesto. Por ejemplo, la figura 16.8 ilustra los espectros de los tres compuestos,

$CH_2Br—CHBr_2$	$CH_3—CHBr_2$	$CH_3—CH_2Br$
1,1,2-Tribromoetano	1,1-Dibromoetano	Bromuro de etilo

cada uno de los cuales sólo contiene dos tipos de protones; a pesar de ello, estos espectros presentan *cinco, seis* y *siete* picos, respectivamente, en vez de dos.

¿Qué significa esta multiplicidad de picos? ¿Cómo se genera? ¿Qué nos puede revelar acerca de la estructura molecular?

La respuesta es que estamos observando el *desdoblamiento* de señales RMN causado por acoplamiento de espines; la señal que se espera para cada conjunto de protones equivalentes

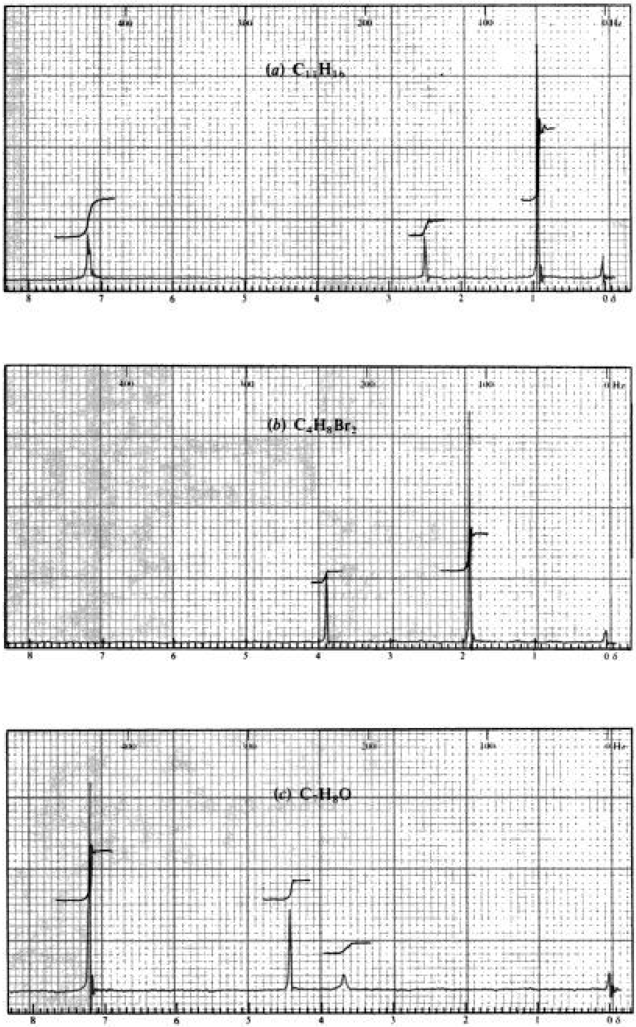


Fig. 16.7 Espectros RMN para el problema 16.9.

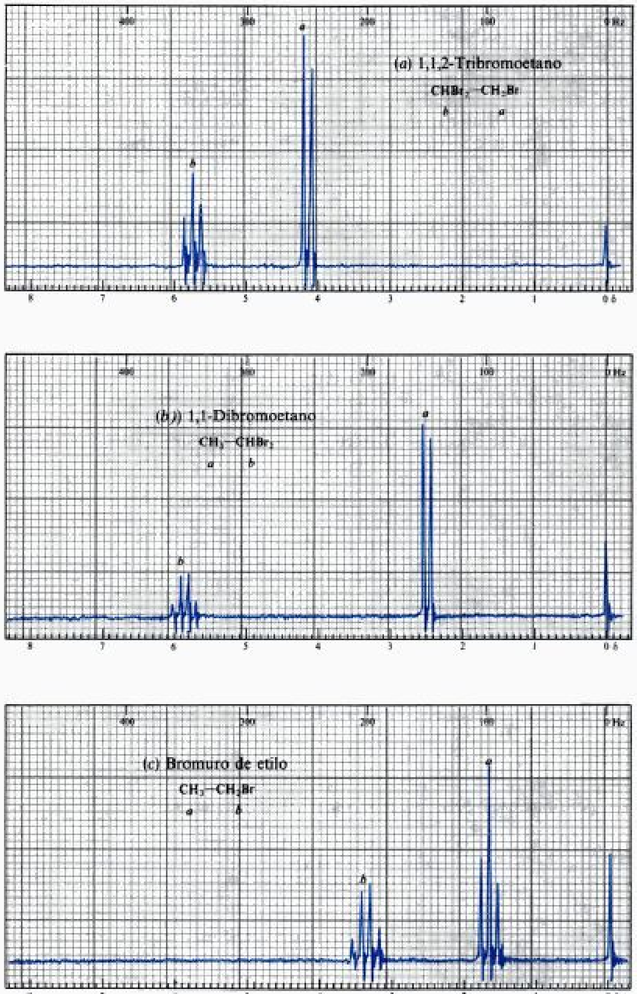
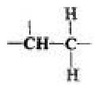


Fig. 16.8 Espectros RMN: desdoblamiento de señales. (*a*) 1,1,2-Tribromoetano; (*b*) 1,1-dibromoetano; (*c*) bromuro de etilo.

no aparece como un pico único, sino como un *grupo*. El desdoblamiento refleja el ambiente de los protones que absorben: no con respecto a electrones, sino con respecto a otros protones cercanos. Es como si se nos permitiera estar sentados sobre un protón para poder mirar en todas las direcciones: podemos *ver* y *contar* los protones que están unidos a los átomos de carbono próximos al nuestro y, a veces, incluso protones más alejados.

Tomemos el caso de átomos de carbono adyacentes con un par de protones secundarios y un protón terciario, respectivamente, y consideremos primero la absorción por uno de los secundarios:



El campo magnético que siente un protón secundario en un instante determinado es aumentado o disminuido ligeramente por el espín del protón terciario vecino: es *aumentado*, si el protón terciario en ese instante está alineado *con* el campo aplicado; es *disminuido*, si el terciario se encuentra alineado *contra* el campo aplicado.

Por consiguiente, para la mitad de las moléculas, la absorción de un protón secundario se desplaza ligeramente hacia campo bajo, mientras que para la otra mitad se desplaza hacia campo alto. La señal se divide en *dos* picos: un *doblete* con intensidades máximas iguales (Fig. 16.9).

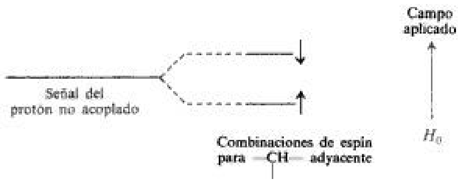
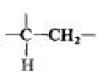


Fig. 16.9 Acoplamiento espín-espín. El acoplamiento con un protón da un doblete 1:1.

¿Qué podemos decir para la absorción del protón terciario?



A su vez, éste es afectado por el espín de protones secundarios vecinos, pero ahora son *dos* los protones cuyos alineamientos en el campo aplicado debemos considerar. Para éstos, las combinaciones probables de alineamiento de espín son cuatro, dos de las cuales son equivalentes. En consecuencia, el protón terciario siempre está expuesto a tres campos, por lo que su señal se divide en tres picos con separaciones iguales: un *triplete*, cuyas intensidades relativas son 1:2:1, donde se refleja la probabilidad combinada (doble) de las dos combinaciones equivalentes (Fig. 16.10).

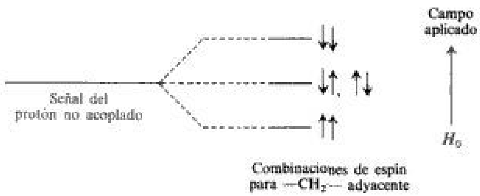


Fig. 16.10 Acoplamiento espín-espín. El acoplamiento con dos protones da un triplete 1:2:1.

La figura 16.11 ilustra un espectro RMN idealizado debido a la agrupación —CH—CH_2—. Observamos un doblete 1:1 (del —CH_2—) y un triplete 1:2:1 (del —CH—). El área total (ambos picos) bajo el doblete es el *doble* del área total (los tres picos) del triplete, dado que el doblete es debido a la absorción del doble de protones que el triplete.

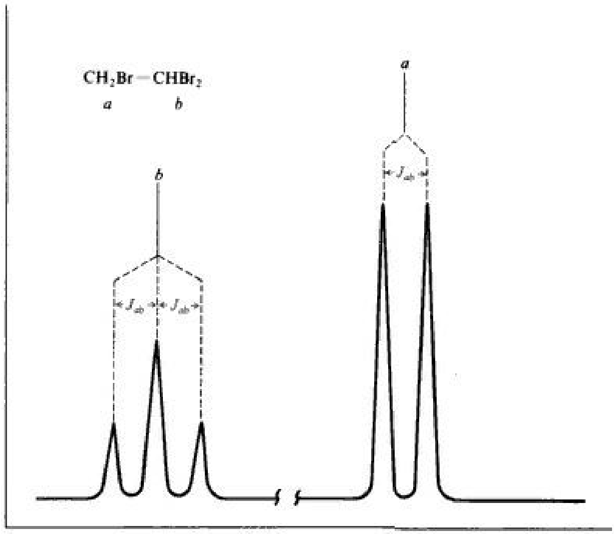


Fig. 16.11 Desdoblamiento espín-espín. La señal *a* se divide en un doblete por acoplamiento con un protón; la señal *b* se desdobla en un triplete por dos protones. Las separaciones en ambos conjuntos son iguales (J_{ab}).

La medición de la separación de los picos (*constante de acoplamiento, J*, Sec. 16.11) en el doblete demuestra que es igual a la de los picos del triplete. (El acoplamiento de espines es *recíproco*, por lo que el efecto de los protones secundarios sobre el terciario debe ser idéntico

al efecto del protón terciario sobre los secundarios.) Aunque aparecieran en un espectro complejo de muchos picos de absorción, las separaciones idénticas entre los picos revelarán que el doblete y el triplete están relacionados, es decir, que los (dos) protones que originan el doblete y el protón que genera el triplete están acoplados, por lo que deben estar unidos a átomos de carbono adyacentes.

Hemos visto que una señal RMN se divide en un doblete cuando hay un protón cercano, y en un triplete, si son dos los vecinos (equivalentes). ¿Qué desdoblamiento producirán más de dos protones? En la figura 16.12 observamos que tres protones equivalentes desdoblan una señal en cuatro picos —un cuarteto— con un esquema de intensidades 1:3:3:1.

Puede demostrarse que, en general, *un conjunto de n protones equivalentes dividirá una señal RMN en n + 1 picos.*

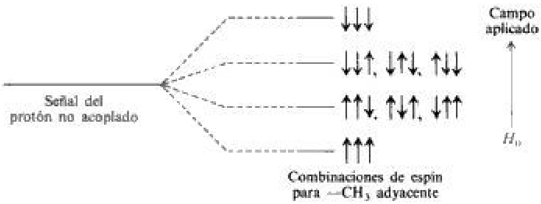


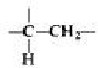
Fig. 16.12 Acoplamiento espín-espín. Acoplamiento con tres protones da un cuarteto 1:3:3:1.

Si volvemos otra vez a la figura 16.8, ya no encontraremos estos espectros tan desconcertantes; ahora no observamos simplemente cinco, seis o siete máximos, sino un doblete y un triplete, o un doblete y un cuarteto, o un triplete y un cuarteto. Reconocemos cada uno de estos multipletes por sus separaciones internas iguales, y por un patrón simétrico de las intensidades (1:1, 1:2 ó 1:3:3:1). Cada espectro indica absorción por sólo dos tipos de protones, pero, evidentemente, muestra mucho más que esto.

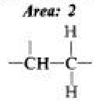
Si recordamos que el área de señales refleja el número de protones *absorbentes* y que la multiplicidad de las divisiones indica el número de protones *vecinos*, en cada espectro hallaremos precisamente lo que cabe esperar.

En el espectro del $CHBr_2$—CH_2Br observamos:

Triplete en campo bajo
Area: 1



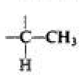
Doblete en campo alto
Area: 2



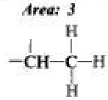
En el espectro del CH_3—$CHBr_2$ observamos:

Cuarteto en campo bajo y *Doblete en campo alto*

Area: 1

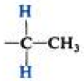


Area: 3



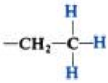
y en el espectro del CH_3—CH_2Br observamos:

Cuarteto en campo bajo
Area: 2



y

Triplete en campo alto
Area: 3

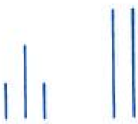


Observamos desplazamientos químicos que concuerdan con el efecto desprotector de los halógenos: *en cada espectro, los protones unidos al carbono con mayor número de halógenos absorben en un campo más bajo* (δ mayor).

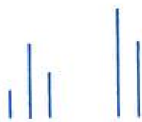
En cada espectro, apreciamos que la separación de los picos dentro de un multiplete es la misma que dentro del otro, de modo que podríamos reconocer estos dos multipletes como si estuvieran acoplados, incluso en un espectro con muchos otros picos.

Finalmente, observamos una característica aún no estudiada: los diversos multipletes no presentan exactamente la simetría que les habíamos atribuido. En el espectro (a),

no vemos

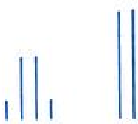


sino

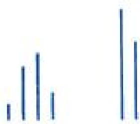


y en el espectro (b),

no vemos

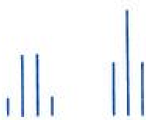


sino

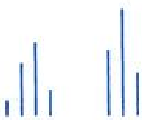


y en el espectro (c),

no vemos



sino



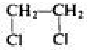
En cada caso; los picos internos —los más cercanos a los otros multipletes acoplados— son más altos que los externos.

Sólo se observan multipletes perfectamente simétricos si la separación entre ellos es muy grande con respecto a las separaciones internas; es decir, cuando el desplazamiento químico es mucho mayor que la constante de acoplamiento (Sec. 16.11). Los esquemas vistos aquí se observan a menudo y son útiles para comparar multipletes; sabemos en qué dirección buscar *el segundo multiplete: en la parte alta o en la baja del campo.*

Aun no hemos dado respuesta a una cuestión fundamental: ¿Qué protones pueden acoplarse en una molécula? *Esperamos observar sólo el desdoblamiento espín-espín entre*

protones vecinos no equivalentes. Por protones «no equivalentes» entendemos los que tienen desplazamientos químicos diferentes, como ya se dijo (Sec. 16.8). Por protones «vecinos» entendemos los que están unidos a carbonos adyacentes, como en los ejemplos recién vistos (Fig. 16.8). A veces, pueden acoplarse protones más distanciados entre sí, especialmente si intervienen enlaces π. (Si los protones de un *mismo* carbono son no equivalentes, como a veces sucede, pueden mostrar acoplamiento.)

No observamos desdoblamiento por acoplamiento entre protones de un mismo grupo $—CH_3$, puesto que son equivalentes. *No* observamos desdoblamiento por acoplamiento entre los protones de C-1 y C-2 del 1,2-dicloroetano

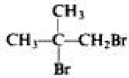


1,2-Dicloroetano

No hay desdoblamiento

puesto que ellos también son equivalentes, a pesar de encontrarse en carbonos diferentes.

En el espectro del 1,2-dibromo-2-metilpropano,

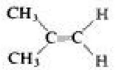


1,2-Dibromo-2-metilpropano

No hay desdoblamiento

por una parte, *no* observamos desdoblamiento entre los seis protones metílicos, y los dos del $—CH_2—$, por la otra. No son equivalentes y dan origen a dos señales RMN diferentes, pero no se encuentran en carbonos adyacentes, por lo que sus espines no se afectan (perceptiblemente) entre sí. El espectro RMN presenta dos singuletes, con razón de áreas de pico 3:1 (ó 6:2). Por la misma razón, *no* observamos desdoblamiento entre protones anulares y de cadenas laterales en los alquilbencenos (Fig. 16.5, Sec. 16.8).

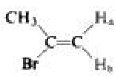
No observamos desdoblamiento entre los dos protones vinílicos del isobutileno



Isobutileno

No hay desdoblamiento

puesto que son equivalentes. Por otra parte, observamos un desdoblamiento entre dos protones vinílicos de un mismo carbono si no son equivalentes, como en el caso del 2-bromopropeno.



2-Bromopropeno

Las figuras 16.13 a 16.15 ilustran algunos de los tipos de desdoblamiento que probablemente encontraremos en espectros RMN.

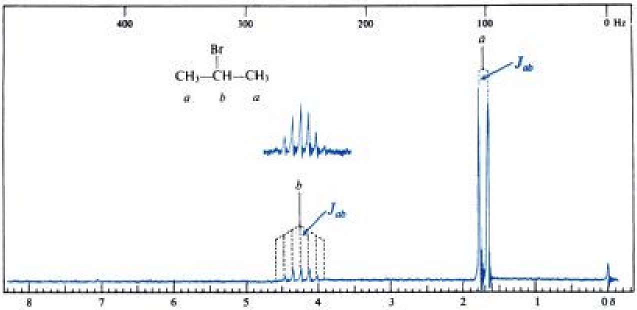


Fig. 16.13 Espectro RMN del bromuro de isopropilo. La absorción de los seis protones metílicos H_a aparece en campo alto, dividida en un doblete por un solo protón adyacente H_b, cuya absorción aparece en campo bajo (el efecto inductivo del bromo), dividida en un septeto por los seis protones adyacentes, con los pequeños picos externos apenas visibles.

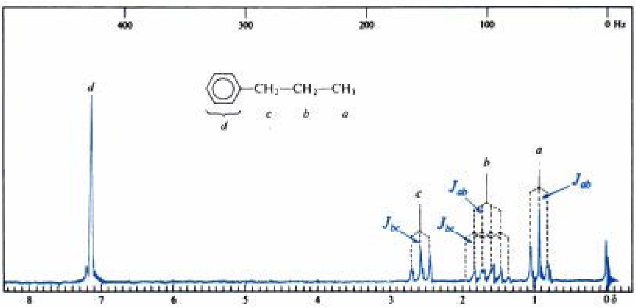


Fig. 16.14 Espectro RMN del *n*-propilbenceno. Hacia el campo bajo observamos la secuencia esperada de señales: *a*, primarios (3H); *b*, secundarios (2H); *c*, bencílicos (2H), y *d*, aromáticos (5H). Las señales *a* y *c* están desdobladas en un triplete cada una por los protones secundarios H_b. Los cinco protones adyacentes a los secundarios, tres a un lado y dos al otro, no son equivalentes. Sin embargo, las constantes de acoplamiento, J_{ab} y J_{bc}, son casi iguales, por lo que la señal *b* aparece como sexteto (5 + 1 picos). No obstante, dichas constantes no son exactamente iguales, como indica el ensanchamiento de los seis picos.

El núcleo del flúor (^{19}F) tiene propiedades magnéticas del mismo tipo que el protón, y da origen a espectros RMN, aunque a una intensidad de campo muy diferente. Los núcleos del flúor no sólo pueden acoplarse entre sí, sino también con protones. La ***absorción debida***

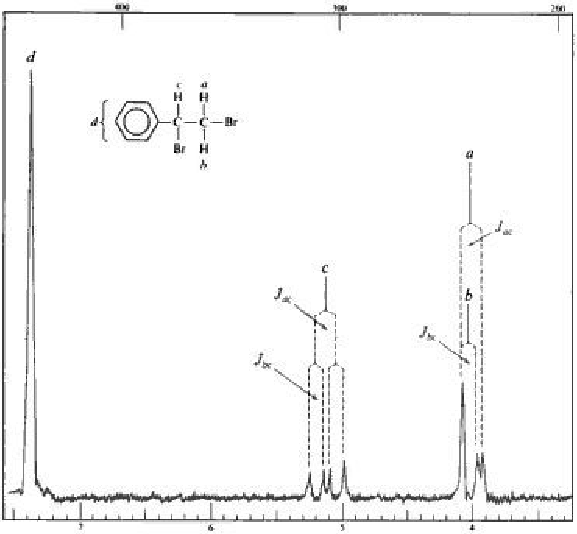
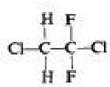


Fig. 16.15 Espectro RMN del 1,2-dibromo-1-feniletano. Los protones diastereotópicos H_a y H_b dan señales diferentes, cada una dividida en un doblete por H_c; los picos de los dobletes del campo bajo coinciden casualmente. (Este espectro no indica ningún desdoblamiento por acoplamiento de H_a y H_b. Sin embargo, si se lleva a una ganancia mayor, el espectro indica este acoplamiento: cada doblete se separa en cuartetos.)

El conjunto de cuatro picos de *c* se debe a desdoblamientos sucesivos por H_a y H_b. (Si J_{ac} y J_{bc} fueron iguales —lo serian, si H_a y H_b fueran, por ejemplo, equivalentes—, los picos centrales de *c* se fusionarían para dar el conocido triplete 1:2:1.)

al flúor no aparece en el espectro protónico —está fuera de la escala—, pero puede observarse el *desdoblamiento* de señales protónicas a causa del flúor. Por ejemplo, la señal para los dos protones del 1,2-dicloro-1,1-difluoroetano,

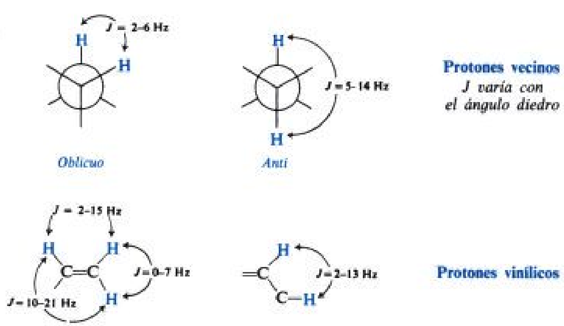


aparece como triplete 1:2:1, con separación de picos de 11 Hz. (¿Qué esperaríamos observar en el espectro RMN del flúor?)

16.11 RMN. Constantes de acoplamiento

En un multiplete, la distancia entre picos es una medida de la efectividad del acoplamiento de espines, y se denomina **constante de acoplamiento**, J. Este acoplamiento no depende de los campos magnéticos (a diferencia de los desplazamientos químicos). El valor de la constante, expresado en Hz, permanece igual, cualquiera que sea el campo magnético aplicado (es decir, cualquiera que sea la radiofrecuencia empleada). En este aspecto difiere, por supuesto, el desdoblamiento espín-espín del desplazamiento químico, por lo que, de ser necesario, pueden diferenciarse partiendo de esto: el espectro se mueve a una segunda radiofrecuencia diferente a la primera; al medirlas en Hz, las separaciones de los picos debidas al desdoblamiento permanecen constantes, mientras que las causadas por desplazamientos químicos varían. (Al dividirlas por la radiofrecuencia, convirtiéndolas en ppm, el valor numérico del desplazamiento químico permanecería constante.)

El siguiente resumen permite apreciar que la magnitud de la constante de acoplamiento depende marcadamente de las relaciones estructurales de los protones acoplados. Por ejemplo, para cualquier etileno sustituido —o cualquier par de isómeros geométricos—, J es siempre mayor entre protones *trans* que entre *cis*; además, la magnitud J varía de modo regular con la electronegatividad de los sustituyentes, de modo que a menudo es posible asignar una configuración sin tener a mano los dos isómeros.



Aunque no usaremos muchos los *valores* de las constantes de acoplamiento, debemos reconocer que para una persona experimentada éstas pueden ser muchas veces la característica más importante de un espectro RMN; característica que da el tipo exacto de información acerca de la estructura molecular que se busca.

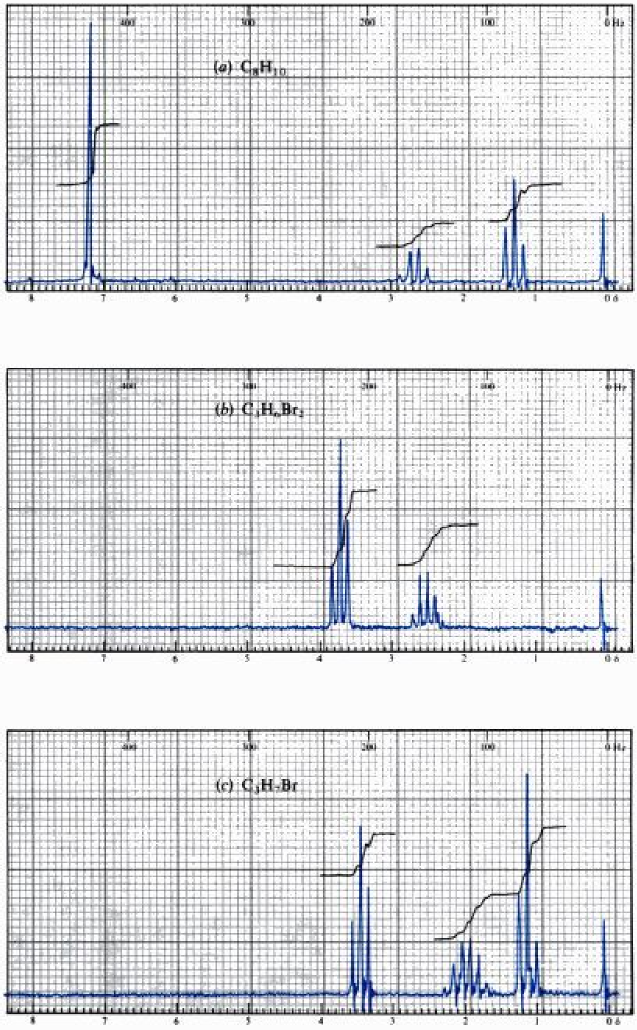


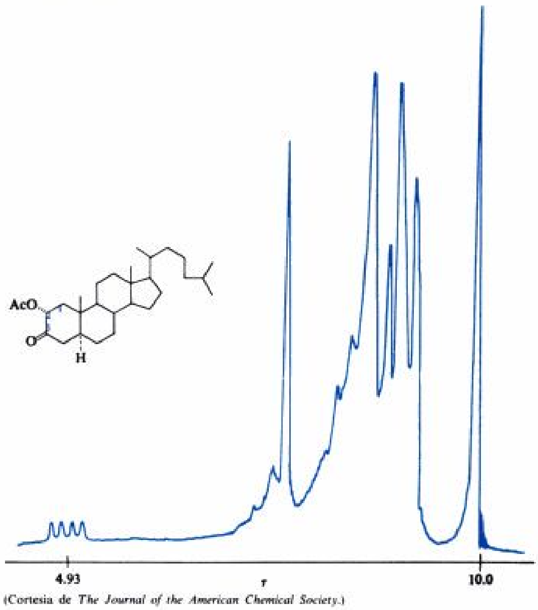
Fig. 16.16 Espectros RMN para el problema 16.12.

16.12 RMN. Espectros complejos. Marcaje con deuterio

La mayoría de los espectros RMN que encuentra el químico orgánico son considerablemente más complejos que los presentados en este libro. ¿Cómo se analizan?

En primer lugar, muchos de los espectros con gran número de picos pueden analizarse completamente por medio de los métodos generales que utilizaremos. Sólo se necesita práctica.

Por otra parte, en muchos casos no es necesario un análisis completo para el trabajo que se ejecuta. Pruebas de otra naturaleza pueden haber limitado el número de posibles estructuras, por lo que lo único que se necesita del espectro RMN es que nos permita elegir entre esas pocas. A veces sólo se necesita saber cuántos tipos de protones diferentes existen —o, quizá, cuántos tipos y cuántos de cada tipo—. Puede ser que sólo queden dudas en cuanto a una característica estructural —por ejemplo, si la molécula tiene dos grupos metilo o un solo etilo—, y la respuesta se da en un conjunto de picos que se destacan claramente de la confusión general. (Véase Fig. 16.17.)

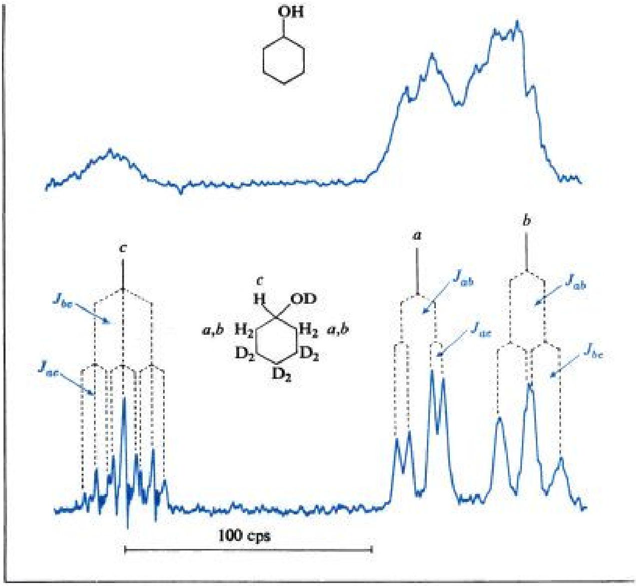


(Cortesía de *The Journal of the American Chemical Society*.)

Fig. 16.17 Espectro RMN de 2-α-acetoxicolestan-3-ona, tomado por K. L. Williamson y W. S. Johnson (Universidades de Wisconsin y Stanford, respectivamente). Los cuatro picos del campo bajo se deben al protón del C-2, cuya señal es desdoblada sucesivamente por los protones axial y ecuatorial del C-1.

Para ayudar al análisis de espectros complejos y para simplificar los que se están determinando, ya se dispone de técnicas instrumentales y se están desarrollando otras. Así, es posible *desacoplar* los espines en dos grupos de protones, obteniéndose un espectro más simple, por el método de la *doble resonancia* (o *doble irradiación*).

Se irradia la molécula con dos haces de radiofrecuencia: el corriente, cuya absorción se mide, y un segundo, mucho más energético, cuya frecuencia difiere de la del primero de forma que sucede lo siguiente. Cuando se alcanza la intensidad de campo a la cual el protón que nos interesa absorbe y da una señal, los protones desdoblantes están absorbiendo la otra radiación, muy intensa. Estos últimos se «excitan» y se invierten muy rápidamente, tan rápido que el protón que está señalizando no los percibe en las varias combinaciones de alineamiento de espín (Sec. 16.10), sino en un solo alineamiento *promedio*. Los espines se desacoplan y la señal aparece como un solo pico, no dividido.



(Cortesía de *The Journal of the American Chemical Society*.)

Fig. 16.18 Espectros RMN del ciclohexanol (*arriba*) y del 3,3,4,4,5,5,-hexadeuterociclohexanol (*abajo*), registrados por F. A. L. Anet (Universidad de California, Los Angeles). Eliminados la absorción y el desdoblamiento de seis protones, puede analizarse el espectro de los cinco protones restantes.

Los conjuntos de protones diastereotópicos, H_a y H_b, dan señales diferentes. La señal *a* es desdoblada sucesivamente en dobletes por H_b (sólo *un* H_b divide a cada H_a) y H_c. La señal *b* es desdoblada de forma similar por H_a y H_c. La señal *c* en campo bajo es dividida sucesivamente en tripletes por H_a (ambos protones) y H_b (ambos protones).

Un modo particularmente elegante de simplificar un espectro RMN —que el químico orgánico entiende fácilmente— es el *marcaje con deuterio.*

Por tener un momento magnético mucho menor que un protón, el deuterón absorbe en un campo mucho más alto, no dando señal en el espectro RMN protónico. Más aún, su acoplamiento con un protón es débil y, normalmente ensancha, pero no desdobla, la señal protónica; incluso puede eliminarse este efecto por doble irradiación.

Por consiguiente, el reemplazo de un protón por un deuterón elimina de un espectro RMN tanto la señal de ese protón como el desdoblamiento por él de las señales de otros; es como si no hubiera hidrógeno en esa posición de la molécula. Por ejemplo:

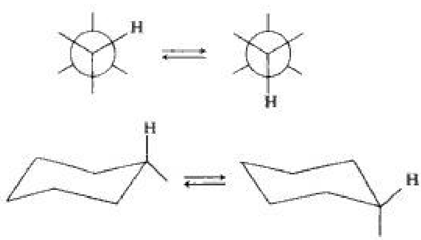
CH_3—	CH_2—	CH_2D—	CH_2—	CH_3—	CHD—
Triplete	Cuarteto	Triplete	Triplete	Doblete	Cuarteto
3H	*2H*	*2H*	*2H*	*3H*	*1H*

Puede utilizarse el marcaje con deuterio para determinar qué señal es producida por qué protón o protones: se observa la desaparición de una señal determinada, cuando un protón de un lugar conocido es reemplazado por deuterio. De nuevo, puede emplearse el marcaje con deuterio para simplificar un espectro complejo, y así observar con más claridad ciertos grupos de señales: véase la figura 16.18. (Esta figura también ilustra un punto introducido al comienzo de esta sección: el impresionante multiplete de nueve picos se analiza sin demasiada dificultad.)

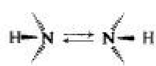
16.13 Equivalencia de protones: un estudio más detallado

Hemos visto que la equivalencia —o no equivalencia— de protones es fundamental para el espectro RMN, puesto que afecta al número de señales y a su desdoblamiento. Observemos con más detenimiento la equivalencia y veamos qué influencia puede tener sobre ella la velocidad a la que suceden ciertos cambios moleculares:

(a) *rotaciones en torno a enlaces simples*, como las de la interconversión entre conformaciones de etanos o ciclohexanos sustituidos;



(b) *inversión de moléculas*, es decir, la inversión de moléculas piramidales como las aminas (Sec. 26.6);



(c) *intercambio protónico*, como es el caso de los alcoholes (Sec. 18.11).

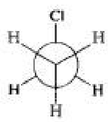
$$R^*O—H^* + RO—H \rightleftarrows R^*O—H + RO—H^*$$

Cada uno de estos cambios moleculares puede modificar el ambiente —electrónico y protónico— de un protón determinado, por lo que afecta al desplazamiento químico y a su acoplamiento con otros protones. Surge aquí un problema fundamental, si el espectrómetro detecta al protón en *cada uno* de sus ambientes o si sólo lo hace en un *promedio de todos* ellos. En resumen, la respuesta es que puede a menudo detectarse el protón en ambas formas, dependiendo de la temperatura. Entre otras cosas, ahí es donde radica gran parte de la utilidad de la espectroscopia RMN.

Al compararlo con otros espectrómetros, el profesor John D. Roberts (Instituto Tecnológico de California) consideró al de RMN con una cámara fotográfica con obturador relativamente lento. Esa cámara fotografía los radios de una rueda de varias formas, según la velocidad de giro: si giraba lentamente, los rayos aparecían individualmente y nítidos, si giraba más rápidamente, los rayos aparecían difusos; y si el giro era muy veloz, sólo se apreciaba una mancha circular difusa. De la misma manera, si el cambio molecular es relativamente rápido, el espectrómetro RMN detecta un protón en su ambiente promedio: una imagen difusa. Si el proceso molecular es lento, lo detecta en cada uno de sus ambientes.

En esta sección examinaremos los efectos de rotaciones en torno a enlaces simples sobre el espectro RMN, y en secciones posteriores veremos los efectos de otros cambios moleculares.

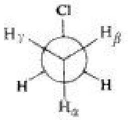
Volvamos al cloruro de etilo (Sec. 16.7) y concentremos nuestra atención en los protones metílicos. Si pudiéramos observar, en cualquier instante, una sola molécula individual, casi con certeza la veríamos en la conformación I; uno de los protones metílicos es *anti* con

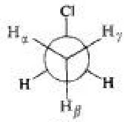


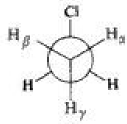
I

respecto al cloro y dos son *oblicuos*. Evidentemente, el protón *anti* se encuentra en un ambiente diferente al de los otros y momentáneamente no es equivalente a ellos. Sin embargo, vimos que los tres protones metílicos del cloruro de etilo dan una sola señal RMN (un triplete, debido al grupo metilénico adyacente), por lo que deben ser magnéticamente equivalentes. ¿Cómo puede ser esto? La respuesta es, desde luego, que la rotación en torno al enlace simple, comparada con la «velocidad del obturador» RMN, es un proceso rápido; la «cámara» RMN sólo toma una fotografía difusa de los tres protones. Cada protón es detectado en un ambiente *promedio*, exactamente el mismo que el de los otros dos: un tercio *anti* y dos tercios *oblicuo*.

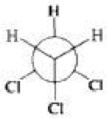
Hay tres conformaciones para el cloruro de etilo, II, III y IV, que son idénticas, salvo que un protón individual diferente ocupa la posición *anti*. Siendo de igual estabilidad, las tres conformaciones están igualmente pobladas: un tercio de las moléculas en cada una. En una de éstas, un protón determinado es *anti* con respecto al cloro, y en dos es *oblicuo*.

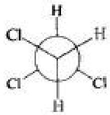

II

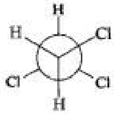

III


IV

Para tomar otro ejemplo, el 1,1,2-tricloroetano presenta una imagen conformacional algo diferente, pero el resultado neto es el mismo, o sea, ambientes promedio idénticos y, en consecuencia, equivalencia para los dos protones metilénicos.


V

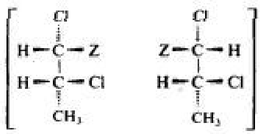

VI


VII

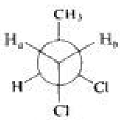
Los ambientes para los dos protones son los mismos en V, pero distintos en VI y VII; sin embargo, se promedian igualmente, ya que estas conformaciones enantiómeras están igualmente pobladas. [En este caso, no podemos establecer *cuál* es el ambiente promedio, a menos que conozcamos la proporción de V con respecto a la modificación racémica (VI más VII).]

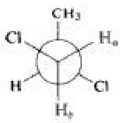
En cambio, con protones diastereotópicos, la situación es diferente: estos no son equivalentes, lo que tampoco hará cambiar ninguna rotación. Dijimos (Sec. 16.7) que los dos protones C-1 del 1,2-dicloropropano, $CH_3CHClCH_2Cl$, son diastereotópicos, puesto que el reemplazo de cualquiera de ellos por un átomo Z da diastereómeros:

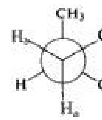

1,2-Dicloropropano



La rotación no puede interconvertir los diastereómeros, ni hacer equivalentes los protones H_a y H_b. El ambiente de ambos es diferente en las tres conformaciones (VIII, IX y X),


VIII

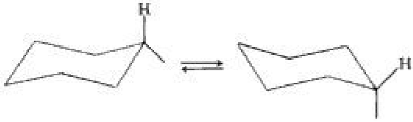

IX


X

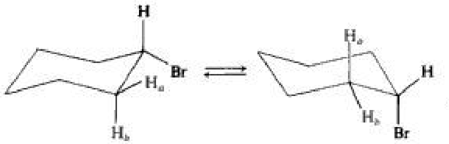
tampoco hay un par de conformaciones especulares para equilibrar sus ambientes. (Esto es válido tanto si el compuesto es ópticamente activo como si es inactivo; en una molécula individual, la presencia o ausencia de otra enantiómera no tiene efecto sobre el ambiente de

un protón.) Los protones diastereotópicos dan señales distintas, se acoplan con el protón del C-2 (con constantes de acoplamiento diferentes) y entre sí.

El ciclohexano presenta una situación exactamente análoga, ya que la transformación de una forma de silla en otra implica rotaciones en torno a enlaces simples. En toda conformación de silla hay dos tipos de protones: seis ecuatoriales y seis axiales; sin embargo, hay una sola señal RMN para los 12, puesto que sus ambientes *promedio* son idénticos: mitad ecuatorial y mitad axial.



Sin embargo, si cambiamos un protón por bromo, la situación cambia. En este caso, los protones ecuatoriales y axiales de cada carbono son diastereotópicos: el reemplazo de uno de ellos daría el diastereómero *cis*, y el de otro, el *trans*. Los protones H_a y H_b —o cualquier otro par gemelo del anillo— tienen ambientes diferentes. Cuando H_a es ecuatorial, también —Br lo es, y cuando H_a es axial, también —Br lo es; H_b siempre ocupa una posición opuesta



a la de —Br. Además, por lo general serán diferentes las poblaciones de ambas conformaciones, puesto que también sus estabilidades lo son, por lo que H_a y H_b estarán en las posiciones axial y ecuatorial durante fracciones diferentes de su tiempo. No obstante, si por coincidencia resultaran igualmente estables ambas conformaciones, H_a y H_b seguirían siendo no equivalentes.

Hasta este momento hemos estudiado situaciones donde la velocidad de rotación en torno a enlaces simples es tan grande que el espectrómetro RMN detecta protones en su ambiente promedio. Esta es la situación *habitual*. En esta situación, nuestra prueba original funciona para la equivalencia: si el reemplazo de cualquiera de dos protones por Z da el mismo producto (o enantiómeros), los protones son equivalentes. Ignoramos los confórmeros al apreciar la identidad de dos productos.

Ahora, si pudiéramos —por enfriamiento— reducir la velocidad de rotación en torno a enlaces simples, podríamos anticipar un espectro RMN que refleje los ambientes «instantáneos» de los protones de cada conformación. *Esto es exactamente lo que sucede*. A medida que se enfría el ciclohexano, por ejemplo, el único pico nítido que se observa a temperatura ambiente comienza a ensancharse, para dar comienzo a una división en dos picos alrededor de $-70\,^\circ\mathrm{C}$, y a $-100\,^\circ\mathrm{C}$ se observa nítidamente la separación: uno de los máximos corresponde a los protones axiales, y el otro, a los ecuatoriales.

Esto *no* significa que la molécula se encuentre congelada en una sola conformación, pues sigue oscilando entre dos conformaciones de silla (equivalentes): un protón determinado es axial en un instante, y ecuatorial, en otro. Ahora, el tiempo entre interconversiones es suficientemente largo como para «fotografiar» la molécula nítidamente en una conformación o en la otra, y no como algo difuso.

Entre los átomos que, igual que el protón, dan origen a espectros RMN se encuentra uno de los isótopos del carbono, ^{13}C. El espectro RMN del ^{13}C (RMC) se genera fundamentalmente de la misma manera que el espectro de RMN protónica (RMP) y también se aplican aquí los mismos principios básicos que aprendimos antes. Sin embargo, en la práctica es más difícil lograr un buen espectro para RMC que para RMN protónica, y se requieren instrumentos más sofisticados. Desde 1970 se han desarrollado esos métodos instrumentales, por lo que ahora la espectroscopia RMC se utiliza comúnmente para complementar la espectroscopia RMN protónica.

Para distinguir entre los dos tipos de resonancia magnética nuclear, generalmente utilizaremos los términos «RMC» y «RMN protónica». Al utilizar «RMN» sólo, deberá tomarse como «RMN protónica».

El isótopo ^{13}C sólo constituye el 1.1 % del carbono natural, pero la sensibilidad de los espectrómetros modernos permite que este nivel sea adecuado para la medición de espectros de RMC. Como veremos en la siguiente sección, esta baja abundancia natural es en realidad una ventaja.

El espectro de RMC proporciona el mismo tipo de información que el de RMN protónica, pero ahora está directamente *relacionada* con el *esqueleto carbonado*, no sólo con los protones unidos a él.

(a) El *número de señales* indica cuántos carbonos diferentes —o conjuntos diferentes de carbonos equivalentes— existen en una molécula.

(b) El *desdoblamiento de una señal* indica cuántos hidrógenos están unidos a cada carbono.

(c) El *desplazamiento químico* indica la hibridación de cada carbono (sp^3, sp^2, sp).

(d) El *desplazamiento químico* indica el ambiente electrónico de cada carbono con respecto a otros carbonos vecinos o grupos funcionales.

(Por razones que no analizaremos, en RMC no utilizaremos generalmente la intensidad de las señales para saber cuántos núcleos originan cada señal; en la mayoría de los casos esto no es un obstáculo serio, y en caso necesario puede solucionarse con cierta dificultad.)

En las siguientes secciones estudiaremos algunos aspectos del espectro RMC; empezaremos por el desdoblamiento de las señales.

16.15 RMC. Desdoblamiento

Uno de los principales problemas prácticos en la espectroscopia de RMC es el desdoblamiento de las señales: pueden ser demasiadas señales, lo que haría el espectro muy complicado para interpretarlo con facilidad.

Parte del problema está resuelto por la poca abundancia natural del ^{13}C. Sólo en ocasiones se encuentra un ^{13}C suficientemente cercano a otro ^{13}C para que ocurra el acoplamiento espín-espín $^{13}C—^{13}C$. Como resultado, *los espectros RMC normalmente no presentan desdoblamiento carbono-carbono.* (Otra ventaja es el hecho de que los espectros protónicos no muestran desdoblamiento por el ^{13}C.)

Sin embargo, existe desdoblamiento de las señales del ^{13}C por los protones. En un espectro de RMC no podemos ver la *absorción* de los protones, porque dichas señales quedan fuera de la escala, pero podemos observar el *desdoblamiento* de una señal de carbono por los protones: por los que están sobre el carbono y por los que se encuentran sobre carbonos más alejados. A menos que se haga algo, el espectro consistirá en muchos multipletes superpuestos y será muy difícil de interpretar.

Las divisiones no deseadas se eliminan desacoplando los espines del ^{13}C y del protón (Sec. 16.12). El desacoplamiento puede hacerse principalmente en dos formas, dependiendo de la frecuencia de la radiación utilizada para la doble resonancia.

Uno de los métodos de desacoplamiento produce un espectro *totalmente* **desacoplado de los protones** y no presenta *ningún desdoblamiento*, consiste en un conjunto de picos simples, uno para cada carbono de la molécula —o para cada conjunto de carbonos equivalentes—. Incluso para moléculas muy complejas, dicho espectro es asombrosamente sencillo. Este tipo de espectro es el que se utiliza comúnmente para el análisis estructural y (excepto en Figura 16.21) es el que se utilizará en este libro.

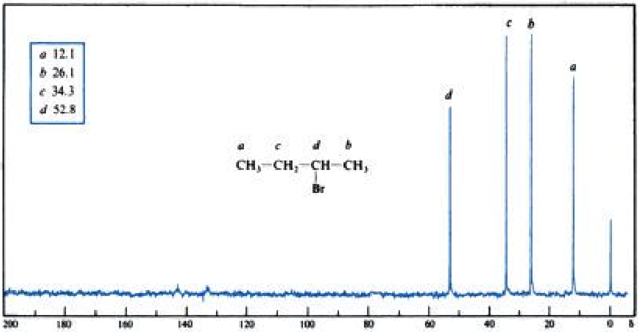
Véase, por ejemplo, la figura 16.19, en la que se muestra el espectro del bromuro de *sec*-butilo con desacoplamiento protónico. En esta molécula existen cuatro carbonos diferentes, es decir, no equivalentes.

$$\overset{a}{CH_3}—\overset{c}{CH_2}—\underset{\displaystyle Br}{\overset{d}{CH}}—\overset{b}{CH_3}$$

4 señales de RM
Bromuro de *sec*-butilo

En el espectro se observan cuatro picos, uno para cada uno de los carbonos.

La equivalencia o no equivalencia de los carbonos se determina de la misma forma que la de los protones (Sec. 16.7). No debe olvidarse que, al igual que los protones, para que los carbonos sean químicamente equivalentes, deben serlo *estereo*químicamente: en un medio aquiral, carbonos diastereotópicos producirán señales diferentes, y los carbonos enantiotópicos, no.



Sadtler 613C © Sadtler Research Laboratories. Division of Bio-Rad, Inc. (1976).

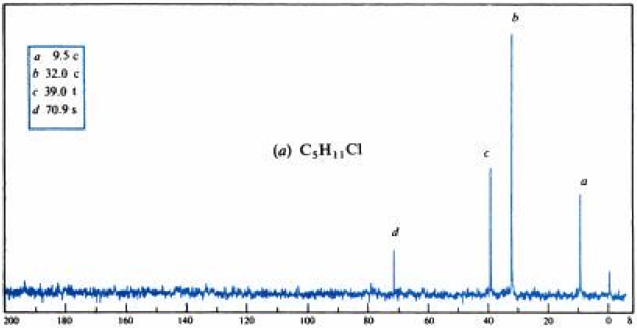
Fig. 16.19 Espectro RMC del bromuro de *sec*-butilo con desacoplamiento protónico.

Un segundo método de desacoplamiento (llamado *desacoplamiento parcial de hidrógeno*) da un espectro que muestra el desdoblamiento de la señal del carbono solamente *con los protones unidos a ese carbono*; es decir, se observa sólo el acoplamiento ^{13}C—H y no los ^{13}C—C—H o ^{13}C—C—C—H. A este tipo de espectro le llamaremos de **acomplamiento protónico**.

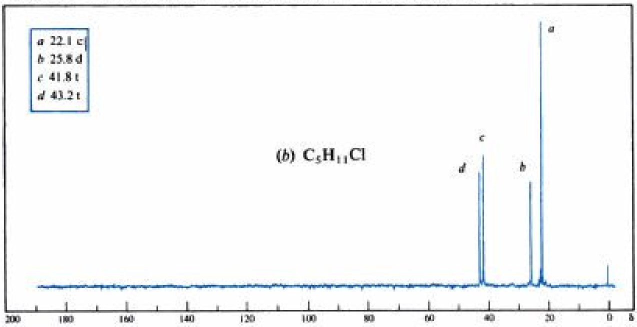
Por consiguiente, la multiplicidad de la señal de cada carbono depende de cuántos protones están unidos a él:



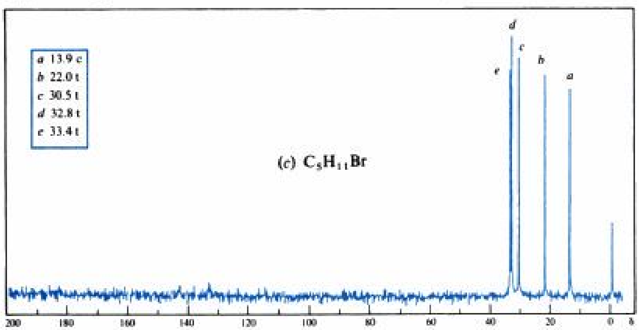
Sin protones	Un protón	Dos protones	Tres protones
Singulete	*Doblete*	*Triplete*	*Cuarteto*



Sadtler 1014C © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-RAd, Inc. (1976).



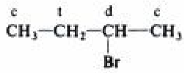
Sadtler 6450C © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-RAd, Inc. (1976).



Sadtler 252C © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-RAd, Inc. (1976).

Fig. 16.20 Espectros RMC para el problema 16.16 (Sec. 16.15).

En la figura 16.21, por ejemplo, se observa de nuevo un espectro RMC del bromuro de *sec*-butilo, pero esta vez con acoplamiento protónico. Ahora cada pico es un multiplete: se observan un doblete, un triplete y dos cuartetos.



Bromuro de *sec*-butilo

Ahora se tienen dos tipos de espectros de RMC que proporcionan diferente información sobre la estructura de una molécula. El espectro con desacoplamiento protónico indica cuántos carbonos diferentes existen (y mucho más) y el espectro con acoplamiento protónico indica cuántos protones están unidos a cada uno de los carbonos. Estos espectros, juntos, proporcionan una descripción notablemente detallada de la molécula.

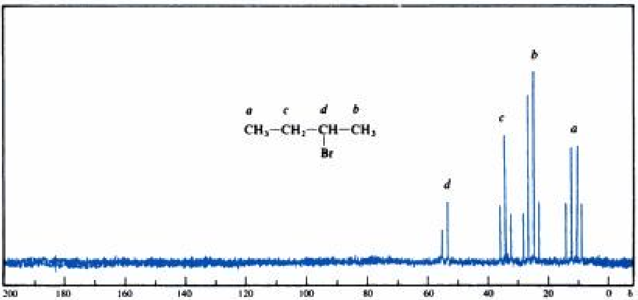


Fig. 16.21 Espectro RMC del bromuro de *sec*-butilo con acoplamiento protónico.

La mayoría de los espectros RMC de este libro *exhibirán* los espectros de desacoplamiento protónico y *relacionarán* la multiplicidad de los picos del extremo superior izquierdo. (Véase, por ejemplo, Fig. 16.20.) De este modo se tendrán los dos tipos de información en una sola forma.

16.16 RMC. Desplazamiento químico

Los desplazamientos químicos en el espectro RMC se originan, básicamente, de la misma forma que en el espectro RMN protónica (Sec. 16.6). Cada núcleo de carbono tiene su propio ambiente electrónico, diferente del de otros núcleos no equivalentes; percibe un campo magnético diferente y absorbe a distinta intensidad de campo aplicado. Los desplazamientos en RMC difieren de los de RMN protónica en varios aspectos.

Para comenzar, los desplazamientos químicos en RMC son mayores que en RMN protónica. La figura 16.22 resume los desplazamientos de algunos «tipos» de carbonos. Como puede verse, la escala se prolonga desde δ 0 hasta más allá de δ 200, más de 30 veces mayor que en RMN.

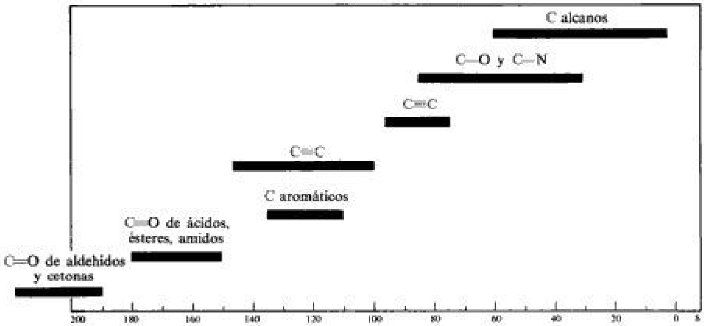


Fig. 16.22 Desplazamientos químicos para ^{13}C de algunos tipos de compuestos.

De los desplazamientos, los mayores y más importantes están determinados por la **hibridación** del carbono, factor que, desde luego, no afecta al protón. Veamos, por ejemplo, el espectro del 1-octeno (Fig. 16.23), se observan los picos para los carbonos con hibridación sp^3 en el campo alto, entre δ 14.1 y δ 34.0, y para los carbonos con hibridación sp^2, *alrededor de 100 ppm en el campo más bajo*, en δ 113 y δ 140.

$$\overset{14.1}{CH_3}-\overset{22.9}{CH_2}-\overset{32.1}{CH_2}-\overset{29.3}{CH_2}-\overset{29.1}{CH_2}-\overset{34.1}{CH_2}-\overset{139}{CH}=\overset{114}{CH_2}$$

1-Octeno

Los carbonos aromáticos también tienen hibridación sp^2 y también absorben en el campo bajo, en la misma región que los alquenos. En el espectro del etilbenceno (Fig. 16.23) se observan de nuevo dos conjuntos de picos muy separados: en el campo alto, el conjunto de señales de los carbonos de la cadena lateral (con hibridación sp^3), y en el campo bajo, a más de 100 ppm de distancia, un conjunto de señales de los carbonos del anillo (con hibridación sp^2).

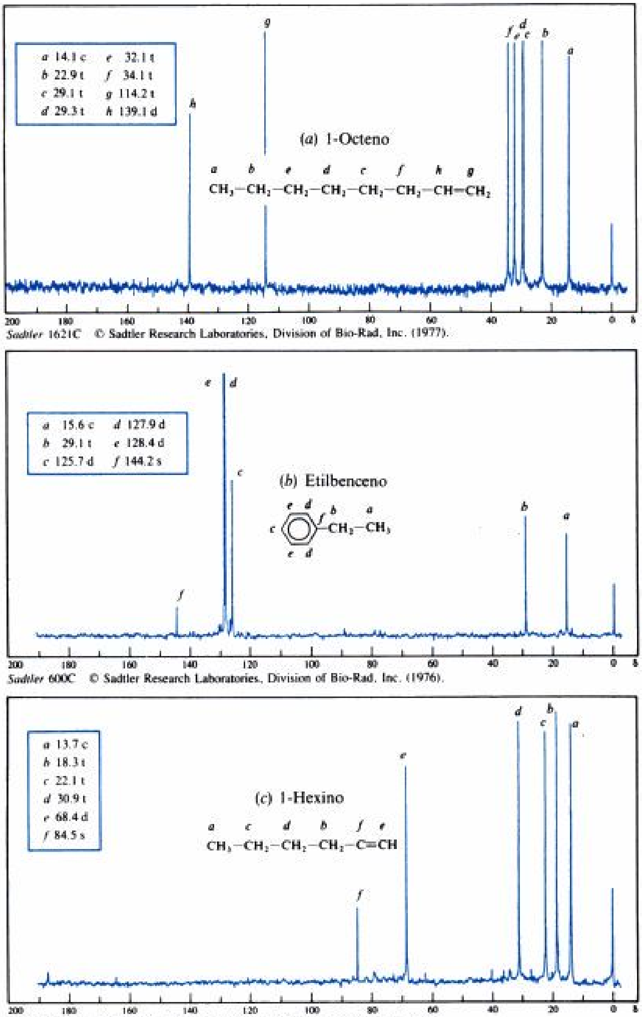
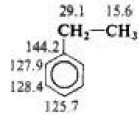


Fig. 16.23 Espectros RMC: desplazamiento químico. (*a*) 1-Octeno; (*b*) etilbenceno; (*c*) 1-hexino.



Etilbenceno

La absorción de carbonos con triple enlace (hibridación *sp*) cae entre las regiones de carbonos con hibridación sp^3 y sp^2, como se observa para el 1-hexino (Fig. 16.23).

$$\underset{13.7}{CH_3}—\underset{22.1}{CH_2}—\underset{30.9}{CH_2}—\underset{18.3}{CH_2}—\underset{84.5}{C}\equiv\underset{68.4}{CH}$$

1-Hexino

Por consiguiente, al relacionar la estructura con el desplazamiento químico *empezamos con la* **hibridación del carbono**.

A continuación, consideramos los *efectos de los sustituyentes*, que se superponen a efectos de la hibridación; como en RMN protónica, la mayoría de los sustituyentes en casi todas las posiciones desprotejen los núcleos y desplazan la señal al campo bajo. En el caso del carbono, estos efectos son mayores, se perciben desde más lejos, y siguen diferentes patrones. Para tener una idea de dichos patrones, examinemos los efectos de algunos sustituyentes sobre la absorción de *carbonos con hibridación* sp^3.

Primero analicemos los efectos del cloro en la absorción de los carbonos de una cadena saturada. Los espectros del *n*-pentano y el 1-cloropentano, por ejemplo, proporcionan datos que podemos resumir así:

$$\underset{13.7}{CH_3}—\underset{22.6}{CH_2}—\underset{34.5}{CH_2}—\underset{22.6}{CH_2}—\underset{13.7}{CH_2}—H \qquad \underset{13.6}{CH_3}—\underset{22.1}{CH_2}—\underset{29.2}{CH_2}—\underset{32.7}{CH_2}—\underset{44.3}{CH_2}—Cl$$

n-Pentano 1-Cloropentano

Comparemos los valores δ para estos dos compuestos, carbono por carbono.

En la señal del C-1, el cloro produce un gran desplazamiento al campo bajo, de δ 13.7 a δ 44.3, una diferencia de +30.6 ppm. *Para el carbono que está unido al sustituyente, dicho desplazamiento se llama* **efecto α**.

Un efecto α

$$C—C—\overset{+30.6}{C}—Cl$$

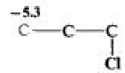
En la señal del C-2, nuevamente el cloro ejerce un desplazamiento al campo bajo, desde δ 22.6 a δ 32.7, una diferencia de +10.1 ppm. El desplazamiento, *para el carbono adyacente al que está unido al sustituyente*, se llama **efecto β**.

Un efecto β

$$C—\overset{+10.1}{C}—C—Cl$$

En C-3, se observa un efecto contrario del sustituyente. En este caso la absorción se desplaza al campo alto, de δ 34.5 a δ 29.2, una diferencia de -5.3 ppm. *Para el carbono retirado dos lugares del sustituyente*, tal desplazamiento se llama **efecto γ**.

Un efecto γ

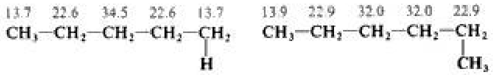


Después del carbono γ, el efecto del cloro, al igual que el de otros sustituyentes, es muy pequeño.

Cada cloro sustituyente ejerce efectos de aproximadamente la misma magnitud en la absorción de carbonos saturados de una gran cantidad de compuestos.

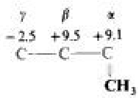
Casi todos los sustituyentes se comportan según el mismo patrón del cloro, sobre la absorción de carbonos con hibridación sp^3: en el *campo bajo*, los efectos α y β, siendo mayor el α; los efectos γ son menores y hacia el *campo alto*. Para la mayoría de los sustituyentes, la magnitud de dichos efectos es muy grande, igual que en el cloro. Considérense, por ejemplo, los efectos α ejercidos por los siguientes sustituyentes, unidos al C-1 del pentano: F, $+70.1$ ppm; Br, $+19.3$ ppm; NH_2, $+29.7$ ppm; OH, $+48.3$ ppm; NO_2, $+64.5$ ppm.

Los efectos de los grupos alquilo son menores que los de otros sustituyentes y siguen un patrón diferente. Veamos, por ejemplo, los efectos de un grupo metilo, utilizando los valores de los espectros del *n*-pentano y el *n*-hexano. Si se muestran como antes los valores δ y se considera al *n*-hexano como un *n*-pentano con un sustituyente metilo en C-1,



n-Pentano *n*-Hexano

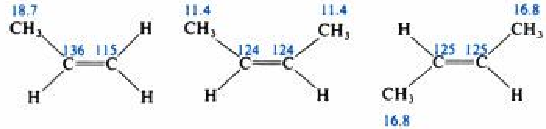
podemos calcular lo siguientes efectos del grupo metilo sustituyente:



Estos efectos son característicos de los grupos alquilo que actúan en la absorción por carbonos saturados: los efectos α y β en *campo bajo* y casi de la misma magnitud, mientras que el efecto γ es menor y en *campo alto*.

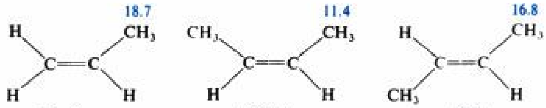
Lo que acabamos de analizar son los efectos de los sustituyentes sobre los desplazamientos químicos de carbonos con hibridación sp^3. Para la absorción de carbonos con hibridación sp^2 —en alquenos y anillos aromáticos— dichos efectos siguen un patrón algo diferente. Muchos sustituyentes ejercen afectos alternativos que no analizaremos, pero que serán evidentes en los espectros que encontraremos.

La presencia de un doble enlace carbono-carbono puede introducir un nuevo factor, *isomería geométrica*, que tiene efectos importantes en la absorción de carbonos con hibridación sp^2. Para ver cómo opera este factor estereoquímico, compárense los valores de absorción del propileno con los de *cis* y *trans*-2-buteno.



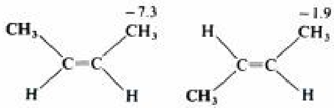
Propileno *cis*-2-Buteno *trans*-2-Buteno

Centremos la atención en el carbono del metilo del propileno y observemos cómo se ve afectada su absorción con la sustitución de cada uno de los hidrógenos vinílicos por un grupo metilo. Estamos analizando los efectos γ.



Propileno *cis*-2-Buteno *trans*-2-Buteno

Como se ve, los dos efectos γ son en campo alto: -7.3 ppm para el isómero *cis*, y -1.9 ppm, para el *trans*. *El efecto γ del isómero cis es 5.4 ppm más fuerte.*



Magnitud de los efectos γ
cis > *trans*

La influencia estereoquímica de los efectos γ en los alquenos es general y es muy útil para asignar configuraciones a los isómeros geométricos.

En nuestro trabajo con RMC, sólo utilizaremos los desplazamientos químicos de una forma general: para conocer la hibridación de los diferentes carbonos de una molécula y algo acerca de sus ambientes. Nos interesarán las *regiones* del espectro donde ocurre la absorción, no los valores exactos δ —excepto si están involucrados isómeros geométricos—. Volveremos con este tema en la sección 16.19 en la que estudiaremos el análisis de los hidrocarburos.

16.17 Espectro de resonancia del espín electrónico (RSE)

Consideremos un radical libre ubicado en un campo magnético y sometido a radiación electromagnética. Concentremos nuestra atención en el electrón no apareado y no sobre el núcleo. Este electrón gira, generando un momento magnético que puede alinearse a favor o en contra del campo magnético externo. Se necesita energía para cambiar el estado del espín del electrón, desde el alineamiento con el campo al alineamiento menos estable, contra el campo. Esta energía es proporcionada por la absorción de radiación de la frecuencia adecuada. Se produce un espectro de absorción, llamado *espectro de resonancia del espín electrónico* (*RSE*) o un *espectro de resonancia paramagnética* (*RPE*).

En consecuencia, el espectro RSE es análogo al RMN. Sin embargo, un electrón tiene un momento magnético mucho mayor que el núcleo de un protón, por lo que para invertir el espín se necesita más energía. En un campo de 3200 gauss, por ejemplo, donde la absorción RMN sucedería a casi 14 MHz, la RSE lo hace a una frecuencia de 9000 MHz, mucho más alta, en la región de *microondas*.

Como las señales RMN, las de RSE también se desdoblan, y por el mismo motivo, por acoplamiento con los espines de ciertos núcleos cercanos: por ejemplo, de protones cercanos a átomos de carbono que tienen el electrón impar o contribuyen a soportarlo. Por este motivo, la espectroscopia RSE no sólo sirve para detectar la presencia de radicales libres y

16.18 Análisis espectroscópico de los hidrocarburos. Espectros infrarrojos

En este primer encuentro con espectros infrarrojos, veremos bandas de absorción por vibraciones de enlaces carbono-hidrógeno y carbono-carbono; bandas que reaparecerán constantemente en todos los espectros que encontremos, puesto que, junto con sus diversos grupos funcionales, los compuestos de todo tipo contienen carbono e hidrógeno. Debemos anticipar que estos espectros serán complejos y, al principio, confusos. Nuestra meta es aprender a reconocer, dentro de esta confusión, aquellas bandas que son más representativas de ciertas características estructurales.

Observemos primero las diversas clases de vibraciones y veamos cómo varían las posiciones de las bandas asociadas con ellas de acuerdo con la estructura.

Las bandas por *alargamiento carbono-carbono* pueden aparecer entre 1500 y 1600 cm^{-1} para enlaces aromáticos, a 1650 cm^{-1} para enlaces dobles (desplazados hacia 1600 cm^{-1} por conjugación) y a 2100 cm^{-1} para enlaces triples. No obstante, estas bandas a menudo no son confiables. (Pueden desaparecer por completo para alquinos y alquenos sustituidos más o menos simétricamente, porque las vibraciones no ocasionan la modificación del momento dipolar, esencial para la absorción infrarroja.) Las bandas de utilidad más general se deben a las diversas vibraciones carbono-hidrógeno.

La absorción por *alargamiento carbono-hidrógeno* observada en el extremo de alta frecuencia del espectro es característica de la hibridación del carbono ligado al hidrógeno: a 2800-3000 cm^{-1} para carbono tetraédrico, a 3000-3100 cm^{-1} para carbono trigonal (alquenos y anillos aromáticos) y a 3300 cm^{-1} para carbono digonal (alquinos).

La absorción causada por diversos tipos de *flexión carbono-hidrógeno*, que aparece a frecuencias más bajas, también puede ser característica de la estructura. Grupos metilo y metileno absorben a cerca de 1430-1470 cm^{-1}; para el metilo hay otra banda, bastante característica, a 1375 cm^{-1}. La «división» isopropílica es característica: un doblete, con intensidad igual para ambos picos, a 1370 y 1385 cm^{-1} (confirmada por una banda a 1170 cm^{-1}. El *t*-butilo da un doblete no simétrico: 1370 cm^{-1} (*intenso*) y 1395 cm^{-1} (*moderado*).

La flexión carbono-hidrógeno en alquenos y anillos aromáticos se da tanto en el plano, como fuera de él, siendo más útil esta última. Para **alquenos**, las flexiones fuera del plano dan bandas intensas en la región de 800-1000 cm^{-1}, dependiendo la ubicación exacta de la naturaleza y el número de sustituyentes, y de la estereoquímica:

$RCH{=}CH_2$	910–920 cm^{-1} 990–1000	*cis*-RCH=CHR	675–730 cm^{-1} (*variable*)
$R_2C{=}CH_2$	880–900	*trans*-RCH=CHR	965–975

Para **anillos aromáticos**, la flexión fuera del plano de C—H da absorción intensa en la región entre 675-870 cm^{-1}, dependiendo la frecuencia exacta del número y la ubicación de los sustituyentes; para muchos compuestos hay absorción a:

monosustituidos	690–710 cm^{-1} 730–770	*m*-disustituidos	690–710 cm^{-1} 750–810
o-disustituidos	735–770	*p*-disustituidos	810–840

¿Qué buscamos en el espectro infrarrojo de un En principio, podemos establecer con cierta facilidad si un compuesto es aromático o puramente alifático. Los espectros de la figura 16.2 indican el contraste típico: la es de intensidad máxima a altas frecuencias y está esencialmente ausente debajo de 900 cm^{-1}; la absorción aromática es intensa a frecuencias bajas (flexión del plano de C—H), entre 650 y 900 cm^{-1}. Además, un anillo aromático presenta C—H a 3000-3100 cm^{-1}; a menudo hay alargamiento C—C a 1500 y 1600 cm^{-1} C—H en el plano, en la región de 1000-1100 cm^{-1}.

Un alqueno exhibe alargamiento C—H a 3000-3100 cm^{-1} y, más precisamente, una flexión fuera del plano de C—H entre 800-1000 cm^{-1}, como señaló anteriormente.

Un alquino terminal, RC≡CH, se caracteriza por su de alargamiento C—H fuerte y aguda a 3300 cm^{-1}, y por un alargamiento a 2100 cm^{-1}. Por otra parte, un alquino disustituido no presenta la banda de 3300 $^{-1}$ y, si los dos grupos son más o menos similares, también puede estar ausente la de 2100 cm^{-1}.

Algunas de estas bandas características están marcadas en espectros de la figura 16.2 (Sec. 16.4).

16.19 Análisis espectroscópico de los hidrocarburos. RMN y

Para los hidrocarburos, lo mismo que para otros que si el espectro infrarrojo nos ayuda a saber con qué *tipo* de estamos tratando, la resonancia magnética nuclear nos indica *cuál* es el

¿Qué observamos en el espectro RMN o RMC de un Para comenzar, está la cuestión de *dónde* aparecen los picos, lo que depende de **químicos**. No hemos intentado memorizar las listas de valores δ, pero en forma general dónde absorben ciertos «tipos» de carbonos y de protones. primero observamos la disposición de los picos.

Los **alcanos** y grupos saturados semejantes a los alcanos, presentarán picos en *campo alto* tanto en RMC como en RMN: absorciones debidas a carbonos con hibridación sp^3 y a los protones unidos a ellos.

Un **anillo aromático** presentará absorción en *campo bajo* tanto en RMC como en RMN; un **alqueno** presentará una absorción semejante en RMC, pero *no* en RMN; los protones vinílicos absorben en un campo más alto que los protones aromáticos, lo que frecuentemente permite distinguir entre los dos tipos de estructuras. (Dicha distinción por supuesto, se observa claramente en el espectro infrarrojo.)

Los carbonos con triple enlace, hibridación *sp*, de un **alquino** presentarán picos entre los de los carbonos con hibridaciones sp^3 y sp^2.

La unión con átomos electronegativos —halógenos, oxígeno, nitrógeno— desplazará los picos a un campo bajo, tanto en RMC como en RMN, pero no fuera de la región donde esperamos encontrarlos.

Por consiguiente, al igual que en los espectros infrarrojos, los desplazamientos químicos en resonancia magnética nuclear ayudan a informarnos de la *clase* de compuesto que estamos tratando.

Para saber *qué* compuesto tenemos, analizamos el **número de señales** y su **desdoblamiento**. Como vimos en este capítulo, eso es lo que nos proporciona un mayor acercamiento para la estructura real de la molécula. Observamos cuántos «tipos» de carbonos y de protones hay. Por cada carbono vemos cuántos protones tiene unidos, y cuántos protones vecinos tiene cada protón.

De esta forma frecuentemente podemos llegar a una sola estructura para un compuesto desconocido; tendremos que analizar los desplazamientos químicos para aclarar algunas dudas: por ejemplo, la posición de algún sustituyente. Para establecer la configuración en torno a un doble enlace carbono-carbono, podemos utilizar los efectos γ en RMC o las constantes de acoplamiento en RMN protónica (Sec. 16.11). En algunas ocasiones podremos hacer todo esto utilizando solamente la fórmula molecular y alguno de los espectros de resonancia magnética nuclear. RMN y RMC juntos forman un equipo poderoso —especialmente si también contamos con el espectro infrarrojo.

16.20 Análisis espectroscópico de halogenuros de alquilo

En este capítulo se utilizaron muchos halogenuros de alquilo como ejemplos y sabemos muy bien cómo cambia el espectro de una molécula con la presencia de un halógeno: en general ocasionan desplazamiento a un campo bajo, tanto en RMC como en RMN.

PROBLEMAS

1. Dése una estructura, o estructuras, consistente con cada uno de los siguientes conjuntos de datos RMN.

(a) $C_3H_3Cl_5$
a triplete, δ 4.52, 1H
b doblete, δ 6.07, 2H

(b) $C_3H_5Cl_3$
a singulete, δ 2.20, 3H
b singulete, δ 4.02, 2H

(c) C_4H_9Br
a doblete, δ 1.04, 6H
b multiplete, δ 1.95, 1H
c doblete, δ 3.33, 2H

(d) $C_{10}H_{14}$
a singulete, δ 1.30, 9H
b singulete, δ 7.28, 5H

(e) $C_{10}H_{14}$
a doblete, δ 0.88, 6H
b multiplete, δ 1.86, 1H
c doblete, δ 2.45, 2H
d singulete, δ 7.12, 5H

(f) C_9H_{10}
a quinteto, δ 2.04, 2H
b triplete, δ 2.91, 4H
c singulete, δ 7.17, 4H

(g) $C_{10}H_{13}Cl$
a singulete, δ 1.57, 6H
b singulete, δ 3.07, 2H
c singulete, δ 7.27, 5H

(h) $C_{10}H_{12}$
a multiplete, δ 0.65, 2H
b multiplete, δ 0.81, 2H
c singulete, δ 1.37, 3H
d singulete, δ 7.17, 5H

(i) $C_9H_{11}Br$
a quinteto, δ 2.15, 2H
b triplete, δ 2.75, 2H
c triplete, δ 3.38, 2H
d singulete, δ 7.22, 5H

(j) $C_3H_5ClF_2$
a triplete, δ 1.75, 3H
b triplete, δ 3.63, 2H

2. Dése una estructura, o estructuras, consistente con los siguientes conjuntos de datos de RMC.

(a) $C_3H_5Cl_3$
a triplete δ 45.3
b doblete δ 59.0

(b) C_4H_9Br
a cuarteto δ 20.9
b doblete δ 30.7
c triplete δ 42.2

(c) $C_3H_6Cl_2$
a cuarteto δ 22.4
b triplete δ 49.5
c doblete δ 55.8

(d) C_3H_5Br
a triplete δ 32.6
b triplete δ 118.8
c doblete δ 134.2

(e) C_6H_{10}
a triplete δ 22.9
b triplete δ 25.3
c doblete δ 127.2

(f) $C_4H_8Br_2$
a cuarteto δ 10.9
b triplete δ 29.0
c triplete δ 35.5
d doblete δ 54.3

3. Identifíquense los 1,3-dibromo-1,3-dimetilciclobutanos estereoisómeros basándose en sus espectros RMN.

Isómero X: singulete, δ 2.13, 6H
singulete, δ 3.21, 4H

Isómero Y: singulete, δ 1.88, 6H
doblete, δ 2.84, 2H
doblete, δ 3.54, 2H
dobletes con separación igual

4. Cuando se trata mesitileno (espectro RMN, Fig. 16.5, Sec. 16.8) con HF y SbF_5 en SO_2 líquido, en su espectro RMN se observan los siguientes picos, todos singuletes: δ 2.8, 6H; δ 2.9, 3H; δ 4.6, 2H, y δ 7.7, 2H. ¿A qué compuesto se debe el espectro? Asígnense todos los picos del espectro. ¿Qué importancia general tiene esta observación para la teoría química?

5. (a) El compuesto A, C_5H_8, dio por hidrogenación catalítica *cis*-1,2-dimetilciclopropano, por lo que se consideraron tres estructuras isómeras como posibles para A. ¿Cuáles fueron? (b) La ausencia de absorción infrarroja a 890 cm^{-1} hizo improbable una de ellas. ¿Cuál? (c) El espectro RMN de A presentó señales en δ 2.22 y δ 1.04, con razón de intensidad de 3:1. ¿Cuál de las tres estructuras de A concuerda con esto? (d) En el espectro de masas se encontró el pico base *m/e* a 67. ¿Qué ion originó probablemente esta señal? ¿Cómo se justifica su abundancia? (e) El compuesto A fue sintetizado desde compuestos de cadena abierta en un solo paso. ¿Cómo se logró?

6. El análisis por rayos X indica que el [18]anuleno (Cap. 13, Problema, 9, $n = 9$) es plano. El espectro RMN presenta dos bandas anchas: τ 1.1 y τ 11.8, razón de áreas 2:1. (a) ¿Concuerdan estas propiedades con la aromaticidad? Explíquese. (b) ¿Es posible pensar que este compuesto pudiera poseer carácter aromático? Explíquese. (*Indicación*: Dibújese cuidadosamente una estructura para este compuesto, teniendo presentes los ángulos de enlace e indicando todos los átomos de hidrógeno.)

7. A temperatura ambiente, el espectro RMN protónica del 2,2,3,3-tetraclorobutano muestra un solo pico agudo, que al disminuir la temperatura va ancheando hasta que finalmente, a −45 °C, se desdobla en dos picos (singuletes) de diferente intensidad. (a) Explíquese el efecto de la temperatura. (b) ¿Cuál es el significado de la diferencia en intensidades en el espectro a baja temperatura? (c) El pico mayor del espectro a baja temperatura está en un campo más bajo que el menor. Dado que los halógenos ejercen un efecto desprotector en la posición oblicua, ¿se puede especificar más la respuesta (b)?

8. El hidrocarburo B, C_6H_6 dio un espectro RMN con dos señales: δ 6.55 y δ 3.84, razón de áreas 2:1. Al calentarse en piridina durante tres horas, B fue convertido cuantitativamente en benceno.

La hidrogenación suave de B dio C, cuyos espectros indicaron lo siguiente: espectro de masas, p.m. 82; infrarrojo, ausencia de dobles enlaces; RMN, un pico ancho a δ 2.34.

(a) ¿Cuántos anillos hay en C? (Véase Problema 12.20, Sec. 12.18.) (b) ¿Cuántos anillos hay (probablemente) en B? ¿Cuántos dobles enlaces hay en B? (c) ¿Puede sugerirse una estructura para B? ¿Para C?

(d) El espectro RMN de B presentó un quinteto en el campo alto, y la señal en el campo bajo era un triplete. ¿Cómo se justifican estas divisiones?

9. Los cinco 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexanos conocidos pueden describirse en función de la disposición ecuatorial (e) o axial (a) de cloros sucesivos: eeeeee, eeeeea, eeeeaa, eeaeea, eeaaa. Sus espectros RMN han sido determinados.

¿Cuál de ellos daría: (a) una sola señal (dos isómeros); (b) dos señales, 5H : 1H (un isómero); (c) dos señales, 4H : 2H (dos isómeros)?

(d) ¿Cuál de los isómeros de (a) no indicaría cambio en el espectro RMN a baja temperatura? ¿Cuál presentaría un desdoblamiento en dos picos? Para este último caso, predíganse las áreas relativas de los picos.

10. (a) Aunque el espectro RMN del *trans*-4-*t*-butil-1-bromociclohexano es complicado, aparece nítidamente la señal correspondiente a un protón en campo bajo (δ 3.83). ¿A qué protón corresponde? ¿Por qué? (b) El isómero *cis* presenta la señal correspondiente, pero a δ 4.63. Suponiendo que el grupo *t*-butilo no ejerce un efecto magnético directo, ¿a qué se atribuye la diferencia en el desplazamiento químico de los dos espectros? Estos resultados son típicos y sirven como base de una generalización que relaciona la conformación con el desplazamiento químico. ¿Cuál es ésta?

11. El espectro RMN del bromociclohexano indica una señal en campo bajo (1H) a δ 4.16. A temperatura ambiente, esta señal es un singulete, pero a $-75\,^{\circ}$C se separa en dos picos de área *desigual* (pero que totaliza *un* protón): δ 3.97 y δ 4.64, en razón 4.6 : 1.0. ¿Cómo se explica el desdoblamiento en dos picos? Según la generalización del problema anterior, ¿qué conformación de la molécula predomina (a $-75\,^{\circ}$C)? ¿A qué porcentaje de las moléculas corresponde?

12. El espectro de la *cis*-decalina (Problema 8, Cap. 12) a 90 °C presenta tres picos de intensidades relativas 2 : 2 : 1. A $-50\,^{\circ}$C, el espectro presenta cinco picos de la misma intensidad.

(a) Explíquese el efecto de la temperatura.

(b) El pico más pequeño del espectro a temperatura alta no se desplaza al disminuir la temperatura, mientras que los otros picos sí. ¿A qué carbono corresponde el pico menor?

(c) Asígnense en ambos espectros, con la definición que se pueda, los picos a los carbonos de la *cis*-decalina.

13. (a) En estado líquido, los fluoruros de *t*-butilo e isopropilo dan los espectros RMN siguientes:

fluoruro de *t*-butilo: doblete, δ 1.30, $J = 20$ Hz
fluoruro de isopropilo: dos dobletes, δ 1.23, 6H, $J = 23$ Hz y 4 Hz
dos multipletes, δ 4.64, 1H, $J = 48$ Hz y 4 Hz

¿Cómo se explica cada uno de estos espectros? (*Indicación*: Véase Sec. 16.10.)

(b) Cuando estos fluoruros de alquilo se disolvieron en SbF_5 líquido, se obtuvieron los espectros RMN siguientes:

para el fluoruro de *t*-butilo: singulete, δ 4.35
para el fluoruro de isopropilo: doblete, δ 5.06, 6H, $J = 4$ Hz
multiplete, δ 13.5, 1H, $J = 4$ Hz

¿A qué molécula se debe cada uno de estos espectros? [*Indicación*: ¿Qué sugiere la desaparición de exactamente la mitad de los picos observados en (a)?] ¿Es de esperar para moléculas como éstas el desplazamiento muy grande en campo bajo? ¿Qué importancia fundamental tienen estas observaciones para la teoría orgánica?

14. Al tratar el cloruro de neopentilo con la base fuerte amida de sodio ($NaNH_2$) se obtiene un hidrocarburo de fórmula C_5H_{10} que se disuelve fácilmente en ácido sulfúrico concentrado, pero no lo oxida el permanganato neutro, frío y diluido. Su espectro RMN muestra absorción a δ 0.20 y δ 1.05 con razón de áreas 2 : 3. Cuando se realiza la misma reacción utilizando el halogenuro de alquilo marcado, el producto obtenido presentó su pico M^+ a *m/e* 71. ¿Cuál es la estructura probable para el

hidrocarburo y cómo se formó? ¿Está de acuerdo con dicho mecanismo el resultado del experimento con el halogenuro marcado? (*Indicación*: Véase Sec. 12.17.)

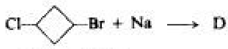
15. Cuando se trató cloruro de metalilo, $CH_2{=}C(CH_3)CH_2Cl$, con amida de sodio en solución de tetrahidrofurano, se obtuvo un hidrocarburo, C_4H_6, que presentó el espectro RMN siguiente:

a doblete, δ 0.83, 2H, $J = 2$ Hz;
b doblete, δ 2.13, 3H, $J = 1$ Hz;
c multiplete, δ 6.40, 1H

(a) ¿Cuál es la estructura posible para este hidrocarburo? ¿Mediante qué mecanismo probablemente se formó? (b) ¿Qué producto cabe esperar que resulte por la misma reacción comenzando con cloruro de alilo?

16. El hidrocarburo D se ha preparado de dos maneras distintas:

(1)



1-Bromo-3-clorociclobutano

(2) $CH_2{=}CH{-}CH_2{-}CHN_2 \xrightarrow{\text{luz}} D$

Alildiazometano

La espectrometría de masas indica un peso molecular de 54 para D. (¿Cuál es su fórmula molecular?) Mediante la cromatografía de gases, se estableció que D tiene un tiempo de retención diferente que el butadieno, el ciclobuteno y el metilenociclopropano. D era estable a 180 °C (no como el ciclobuteno), pero a 225 °C se convirtió en butadieno. El espectro RMN de D presentó: *a*, singulete, δ 0.45, 2H; *b*, multiplete, δ 1.34, 2H; *c*, multiplete, δ 1.44, 2H.

(a) ¿Qué estructura única para D concuerda con todos estos hechos? (*Indicación*: Al analizar el espectro RMN, considérese también la estereoquímica.) (b) ¿Qué reacción conocida da origen a D en (1)? ¿En (2)?

17. Propóngase una estructura, o estructuras, que concuerde con cada uno de los espectros infrarrojos de la figura 16.24.

18. Propóngase una estructura, o estructuras, que concuerden con cada uno de los espectros RMN protónica de la figura 16.25.

19. Propóngase una estructura, o estructuras, que concuerden con cada uno de los espectros RMC de la figura 16.26.

20. Propóngase una estructura, o estructuras, que concuerde con cada uno de los espectros RMN protónicos de la figura 16.27.

21. Propóngase una estructura, o estructuras, que concuerde con cada uno de los espectros RMC de la figura 16.28.

22. Propóngase una estructura, o estructuras, que concuerde con cada uno de los espectros RMC de la figura 16.29.

23. Propóngase una estructura, o estructuras, que concuerde con el espectro RMC de la figura 16.30.

24. Propóngase una estructura, o estructuras, para el compuesto E, basándose en sus espectros infrarrojo y RMN protónica de la figura 16.31.

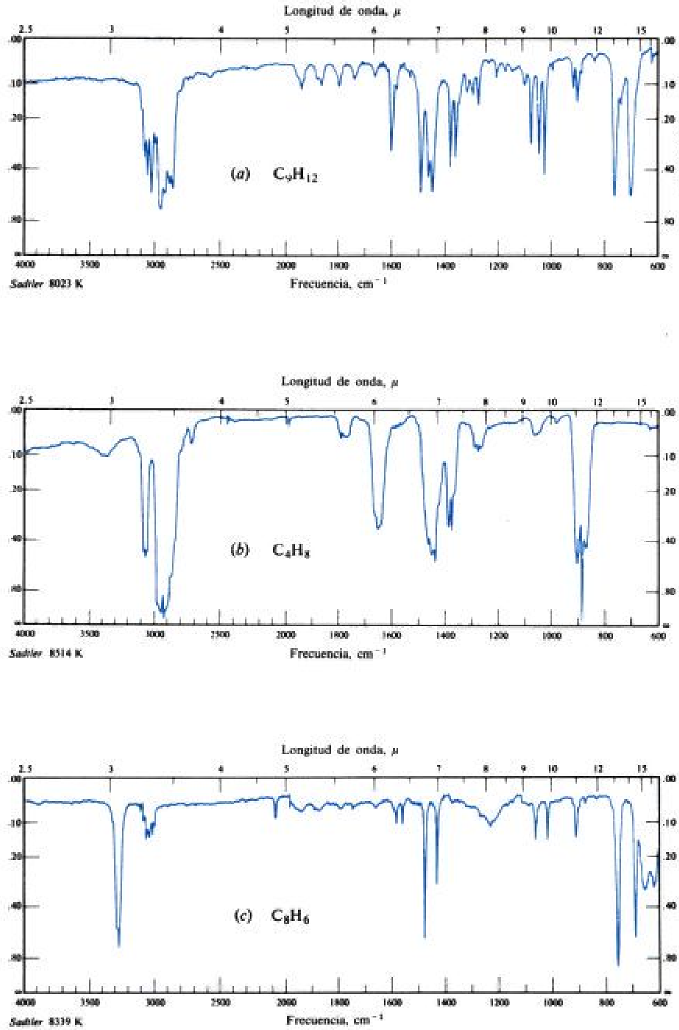


Fig. 16.24 Espectros infrarrojos para el problema 17.

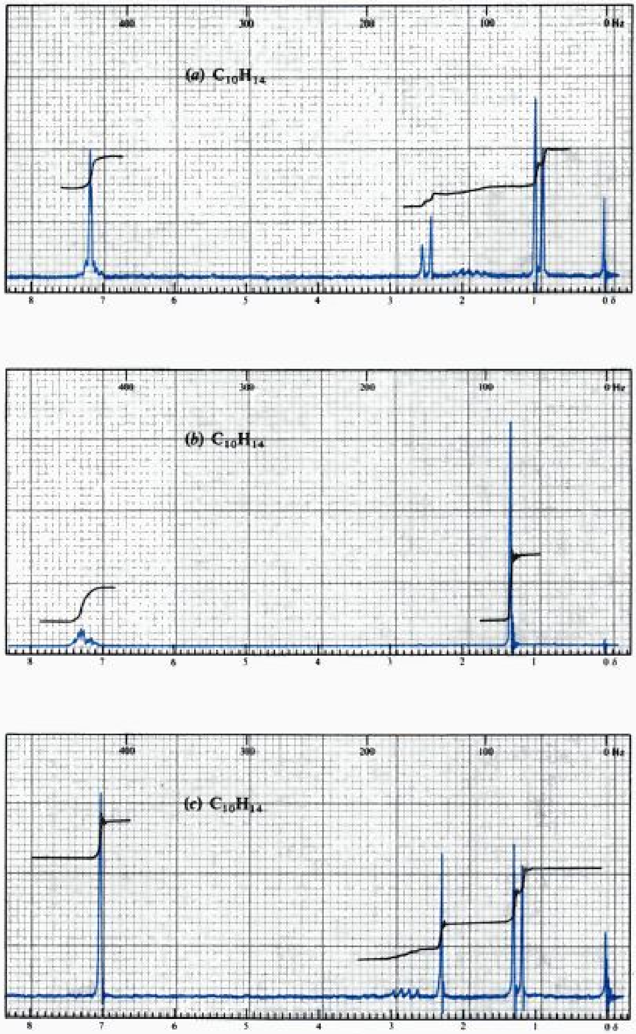


Fig. 16.25 Espectros RMN protónica para el problema 18.

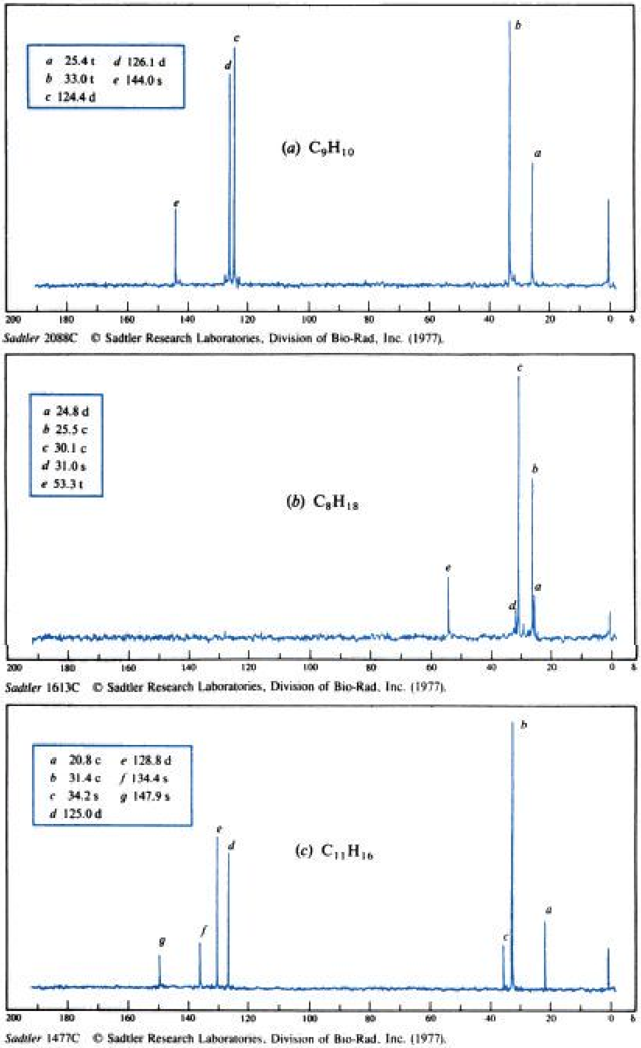


Fig. 16.26 Espectros RMC para el problema 19.

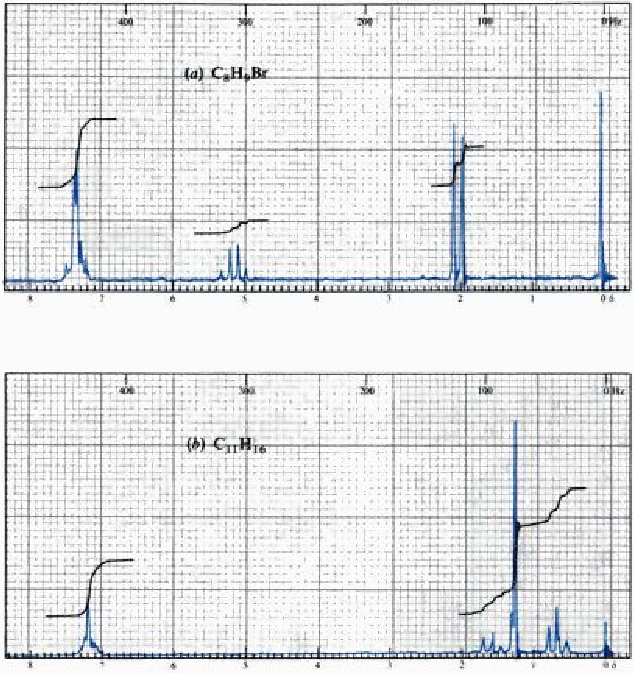


Fig. 16.27 Espectros RMN protónica para el problema 20.

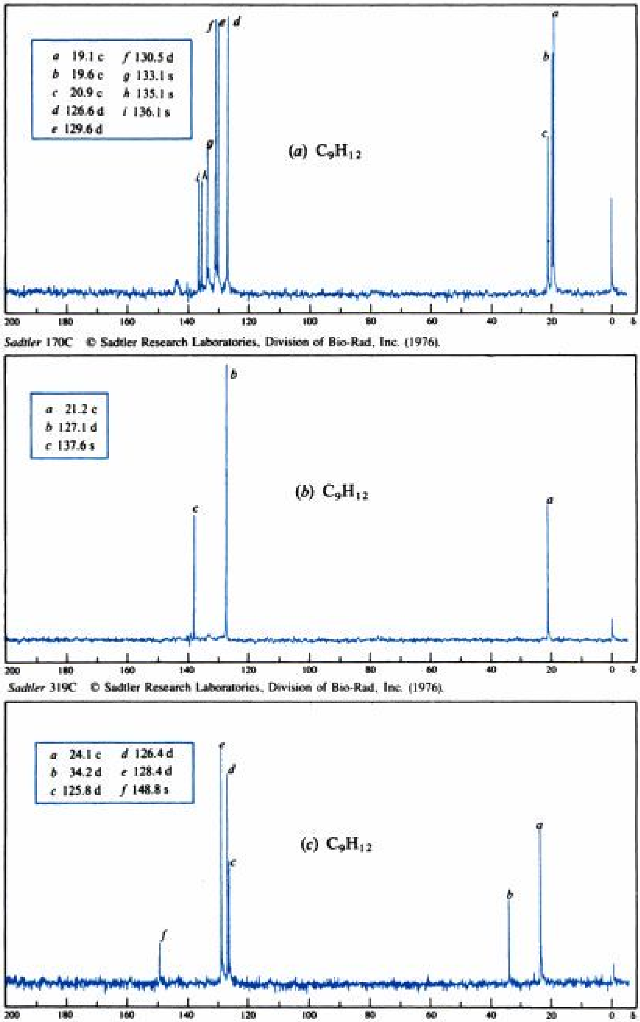
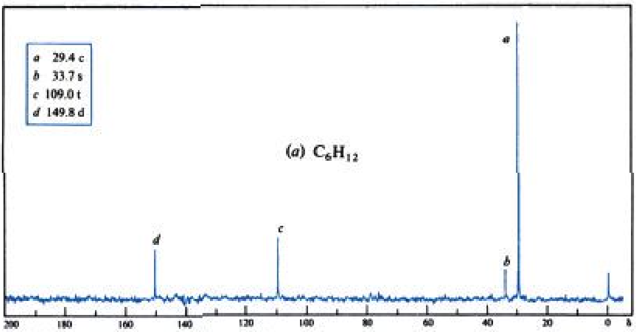
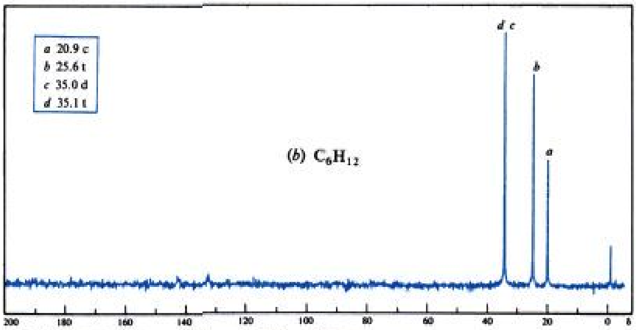


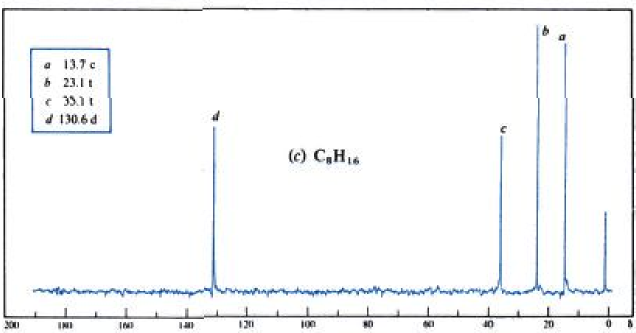
Fig. 16.28 Espectros RMC para el problema 21.



Sadtler 232C © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad, Inc. (1976).

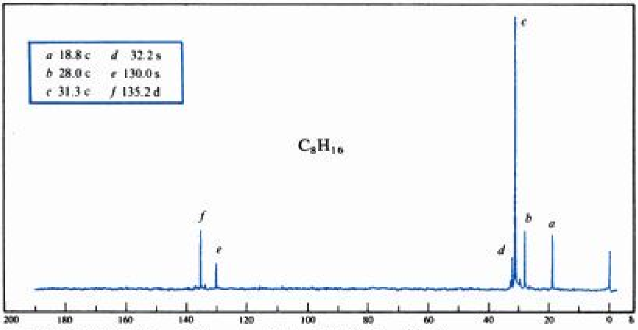


Sadtler 431C © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad, Inc. (1976).



Sadtler 3217C © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad, Inc. (1978).

Fig. 16.29 Espectros RMC para el problema 22.



Sadtler 1821C © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad, Inc. (1977).

Fig. 16.30 Espectro RMC para el problema 23.

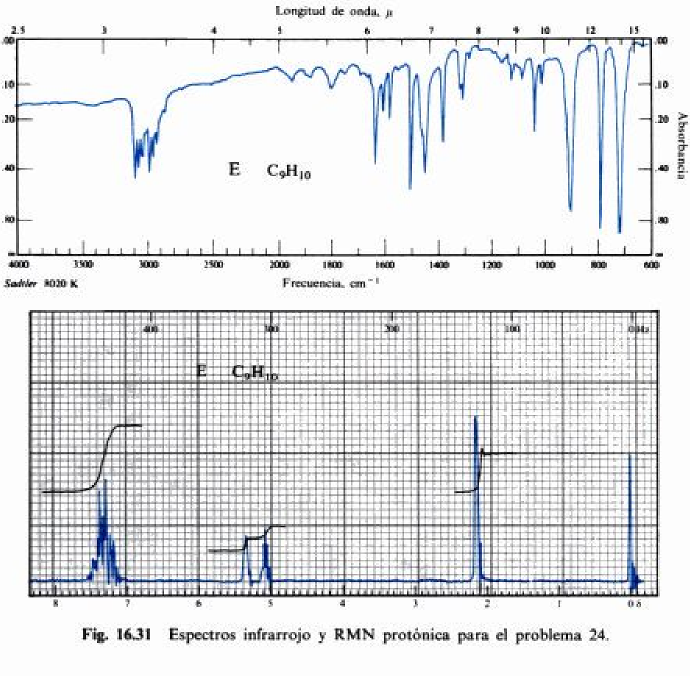


Fig. 16.31 Espectros infrarrojo y RMN protónica para el problema 24.

Alcoholes I. Preparación y propiedades físicas

17.1 Introducción

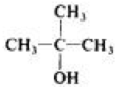
Si a un químico orgánico se le permitiera elegir 10 compuestos alifáticos para quedarse abandonado en una isla desierta escogería casi con toda certeza alcoholes. Con ellos podría hacer prácticamente todos los demás tipos de compuestos alifáticos: halogenuros de alquilo, alquenos, éteres, aldehídos, cetonas, ácidos, ésteres y muchísimos otros. Con halogenuros de alquilo obtendría reactivos de Grignard y, mediante la reacción de éstos con aldehídos y cetonas, conseguiría alcoholes más complejos, y así sucesivamente. En su isla desierta utilizaría sus alcoholes no sólo como materias primas, sino también como disolventes para llevar a cabo reacciones y para recristalizar productos. Finalmente, cansado después de un largo día de trabajo en el laboratorio, podría refrescarse mediante fricciones con un alcohol (isopropílico) y relajarse con una refrescante bebida alcohólica (etanol).

Ya nos hemos encontrado con alcoholes cumpliendo una serie de funciones: como *sustratos* en la sustitución nucleofílica (Sec. 5.25) y en la eliminación (Sec. 7.25): como *nucleófilos* (Sec. 5.9) y como *bases* (Sec. 7.12), y, casi en todas partes, como disolventes. Sabemos que son básicos y que pueden protonarse (Sec. 5.5). Sabemos que son ácidos y que pueden convertirse en alcóxidos, y que éstos pueden utilizarse como reactivos nucleófilos y básicos (Secs. 5.9 y 7.12).

En este capítulo y en el siguiente, estudiaremos los alcoholes de un modo sistemático: revisaremos y consolidaremos lo que ya hemos estudiado acerca de ellos, y veremos aspectos nuevos de su química rica y variada.

17.2 Estructura

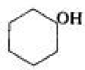
Los alcoholes son compuestos de fórmula general ROH, donde R es cualquier grupo alquilo, incluso sustituido. El grupo puede ser primario, secundario o terciario; puede ser de cadena abierta o cíclico; puede contener un doble enlace, un átomo de halógeno, un anillo aromático o grupos hidroxilo adicionales. Por ejemplo:



2-Metil-2-propanol
Alcohol *t*-butílico



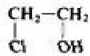
2-Propen-1-ol
Alcohol alílico



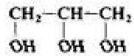
Ciclohexanol



Alcohol bencílico



2-Cloroetanol
Etilenclorhidrina



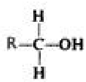
1,2,3-Propanotriol
Glicerol

Todos los alcoholes contienen el grupo hidroxilo (—OH), el cual, al ser su grupo funcional determina las propiedades características de esta familia. Las variaciones en la estructura del grupo R pueden afectar a la velocidad de ciertas reacciones del alcohol, e incluso afectar, en algunos casos, al tipo de reacción.

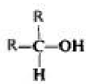
Los compuestos con un grupo hidroxilo directamente unido a un anillo aromático no son alcoholes, sino *fenoles*, que difieren tan marcadamente de los primeros que los consideraremos en un capítulo aparte.

17.3 Clasificación

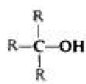
Clasificamos un átomo de carbono como *primario*, *secundario* o *terciario* según el número de otros carbonos unidos a él (Sec. 3.11). Un alcohol se clasifica de acuerdo con el tipo de carbono que sea portador del grupo —OH:



Primario
(1°)



Secundario
(2°)



Terciario
(3°)

La reacción de oxidación, que afecta directamente a los átomos de hidrógeno unidos al carbono portador del grupo —OH, sigue un curso enteramente diferente para cada clase de alcohol. Sin embargo, los alcoholes de distintas clases suelen diferir sólo en la *velocidad* o en el *mecanismo* de la reacción, pero de una forma congruente con su estructura. Ciertos sustituyentes afectan a la reactividad de tal manera que hacen aparecer a un alcohol de una clase como si fuera un miembro de otra. Vimos que la presencia de —Cl en el 1-cloro-2-propa-

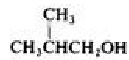
nol hace que este alcohol secundario actúe como un alcohol primario (Sec. 5.25). Este efecto del cloro se atribuye a su poderosa tendencia a atraer electrones. Existen otras variaciones en las propiedades de los alcoholes que son congruentes con las estructuras implicadas.

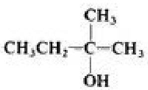
17.4 Nomenclatura

Los alcoholes se denominan utilizando dos sistemas principales. Como ya vimos (Sec. 5.5), para los alcoholes simples suelen emplearse los **nombres comunes**. Un nombre común consiste sencillamente en el nombre del grupo alquilo con la terminación *ico* y precedido por la palabra *alcohol*. Por ejemplo:

CH_3OH
Alcohol metílico


Alcohol isopropílico


Alcohol isobutílico


Alcohol *t*-pentílico

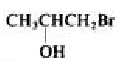

Alcohol *p*-nitrobencílico


Alcohol α-feniletílico

El sistema más versátil es, evidentemente, el **IUPAC**; cuyas reglas son:

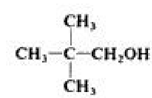
1. Como estructura de referencia, elíjase la cadena carbonada continua más larga *que contenga el grupo —OH*; considérese a continuación que el compuesto se deriva de esta estructura por reemplazo de hidrógeno por diversos grupos. La estructura de referencia se conoce como *etanol, propanol, butanol*, etc., dependiendo del número de átomos de carbono; cada nombre se deriva agregando al nombre del alcano correspondiente una letra (l) final.
2. Mediante un número se indica la posición del grupo —OH en la cadena de referencia, utilizando generalmente el número más bajo posible para este propósito.
3. Las posiciones de los demás grupos se indican por números en la cadena principal.

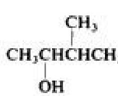
$CH_3CH_2CH_2OH$
1-Propanol

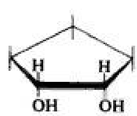

1-Bromo-2-propanol


2-Metilciclopentanol

$C_6H_5CH_2CH_2OH$
2-Feniletanol


2,2-Dimetil-1-propanol

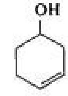

3-Metil-2-butanol


cis-1,2-Ciclopentanodiol

Un alcohol con un doble enlace se denomina como un **alquenol**, utilizando números para indicar las posiciones del doble enlace y del grupo hidroxilo.

$\overset{3}{C}H_2{=}\overset{2}{C}H{-}\overset{1}{C}H_2OH$
2-Propen-1-ol

$\overset{4}{C}H_2{=}\overset{3}{C}H{-}\overset{2}{C}H(OH){-}\overset{1}{C}H_3$
3-Buten-2-ol


3-Ciclohexenol

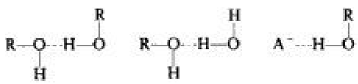
Obsérvese que *-ol* tiene prioridad sobre *-eno; -ol* aparece al final del nombre y cuando es posible, tiene el número más pequeño. (Véanse también los nombres de las feromonas de la Sec. 9.3.)

17.5 Propiedades físicas

Las propiedades físicas de un alcohol se comprenden mejor si reconocemos este hecho simple (Sec. 6.3): estructuralmente, el alcohol es un compuesto de un alcano y agua. Contiene un grupo lipófilo, del tipo de un alcano, y un grupo hidroxilo que es hidrófilo, similar al agua. De estas dos unidades estructurales, el grupo —OH da a los alcoholes sus propiedades físicas características, y el alquilo es el que las modifica, dependiendo de su tamaño y forma.

R—H	**H—OH**	R—**OH**
Un alcano	Agua	Un alcohol

El grupo —OH es muy polar y, lo que es más importante, es capaz de establecer puentes de hidrógeno: con sus moléculas compañeras (Sec. 1.20), con otras moléculas neutras



(Sec. 6.3) y con aniones (Sec. 6.4). Las propiedades físicas (Tabla 17.1) muestran algunos de los efectos de estos puentes de hidrógeno.

Veamos primero los **puntos de ebullición**. Entre los hidrocarburos, los factores que determinan puntos de ebullición suelen ser principalmente el peso molecular y la forma, lo que es de esperar de moléculas que se mantienen unidas esencialmente por fuerzas de Van der Waals. Los alcoholes también muestran un aumento del punto de ebullición al aumentar el número de átomos de carbono y una disminución del mismo con la ramificación. Sin embargo, lo notable es el punto de ebullición tan *elevado* de los alcoholes, que como se muestra en la tabla 17.2 son mucho más altos que los de hidrocarburos del mismo peso molecular e, incluso, más altos que los de muchos otros compuestos de polaridad considerable. ¿Cómo se justifica esto?

La respuesta está en que los alcoholes, como el agua, son *líquidos asociados* (Sec. 1.20): sus puntos de ebullición anormalmente elevados se deben a la mayor energía necesaria para romper los puentes de hidrógeno que mantienen unidas las moléculas. A pesar de que los éteres y aldehídos contienen oxígeno, sólo tienen hidrógeno enlazado con carbono, por lo que no son suficientemente positivos como para enlazarse apreciablemente con el oxígeno.

Tabla 17.1 ALCOHOLES

Nombre	Fórmula	P.f., °C	P.e., °C	Densidad relativa a 20 °C	Solubilidad g/100 g H_2O
Metílico	CH_3OH	− 97	64.5	0.793	∞
Etílico	CH_3CH_2OH	−115	78.3	0.789	∞
n-Propílico	$CH_3CH_2CH_2OH$	−126	97	0.804	∞
n-Butílico	$CH_3(CH_2)_2CH_2OH$	− 90	118	0.810	7.9
n-Pentílico	$CH_3(CH_2)_3CH_2OH$	− 78.5	138	0.817	2.3
n-Hexílico	$CH_3(CH_2)_4CH_2OH$	− 52	156.5	0.819	0.6
n-Heptílico	$CH_3(CH_2)_5CH_2OH$	− 34	176	0.822	0.2
n-Octílico	$CH_3(CH_2)_6CH_2OH$	− 15	195	0.825	0.05
n-Decílico	$CH_3(CH_2)_8CH_2OH$	6	228	0.829	
n-Dodecílico	$CH_3(CH_2)_{10}CH_2OH$	24			
n-Tetradecílico	$CH_3(CH_2)_{12}CH_2OH$	38			
n-Hexadecílico	$CH_3(CH_2)_{14}CH_2OH$	49			
n-Octadecílico	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2OH$	58.5			
Isopropílico	$CH_3CHOHCH_3$	− 86	82.5	0.789	∞
Isobutílico	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	−108	108	0.802	10.0
sec-Butílico	$CH_3CH_2CHOHCH_3$	−114	99.5	0.806	12.5
t-Butílico	$(CH_3)_3COH$	25.5	83	0.789	∞
Isopentílico	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH$	−117	132	0.813	2
Amílico *activo*	$(-)$-$CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2OH$		128	0.816	3.6
t-Pentílico	$CH_3CH_2C(OH)(CH_3)_2$	− 12	102	0.809	12.5
Ciclopentanol	*ciclo*-C_5H_9OH		140	0.949	
Ciclohexanol	*ciclo*-$C_6H_{11}OH$	24	161.5	0.962	
Alílico	$CH_2{=}CHCH_2OH$	−129	97	0.855	∞
Crotílico	$CH_3CH{=}CHCH_2OH$		118	0.853	16.6
Metilvinilmetanol	$CH_2{=}CHCHOHCH_3$		97		
Bencílico	$C_6H_5CH_2OH$	− 15	205	1.046	4
α-Feniletílico	$C_6H_5CHOHCH_3$		205	1.013	
β-Feniletílico	$C_6H_5CH_2CH_2OH$	− 27	221	1.02	1.6
Difenilmetanol (Bencidrol)	$(C_6H_5)_2CHOH$	69	298		0.05
Trifenilmetanol	$(C_6H_5)_3COH$	162.5			
Cinamílico	$C_6H_5CH{=}CHCH_2OH$	33	257.5		
1,2-Etanodiol	CH_2OHCH_2OH	− 16	197	1.113	
1,2-Propanodiol	$CH_3CHOHCH_2OH$		187	1.040	
1,3-Propanotriol	$HOCH_2CH_2CH_2OH$		215	1.060	
Glicerol	$HOCH_2CHOHCH_2OH$	18	290	1.261	
Pentaeritritol	$C(CH_2OH)_4$	260			6

La espectroscopia infrarroja (Sec. 16.4) ha desempeñado un papel fundamental en el estudio de la asociación por puentes de hidrógeno. En solución diluida en un disolvente no polar, como el tetracloruro de carbono (o en fase gaseosa), en la que la asociación molecular es mínima, el etanol, por ejemplo, presenta una banda de alargamiento O—H a 3640 cm^{-1}. A medida que aumenta la concentración de etanol, esta banda es reemplazada gradualmente por otra más ancha a 3350 cm^{-1}. La unión del hidrógeno al segundo oxígeno debilita el enlace O—H, por lo que disminuye la energía y, en consecuencia, la frecuencia de vibración.

Tabla 17.2 ESTRUCTURA Y PUNTO DE EBULLICIÓN

Nombre	Estructura	Peso molecular	Momento dipolar, D	P.e., °C
n-Pentano	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	72	0	36
Dietil éter	$CH_3CH_2—O—CH_2CH_3$	74	1.18	35
Cloruro de *n*-propilo	$CH_3CH_2CH_2Cl$	79	2.10	47
n-Butiraldehido	$CH_3CH_2CH_2CHO$	72	2.72	76
Alcohol *n*-butilico	$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$	74	1.63	118

El comportamiento de los alcoholes como **solutos** también refleja la tendencia a formar puentes de hidrógeno. En marcado contraste con los hidrocarburos, los alcoholes inferiores son miscibles con agua. Puesto que las moléculas de los alcoholes se mantienen unidas por el mismo tipo de fuerzas intermoleculares que las de agua, puede haber mezcla de las dos clases de moléculas: la energía necesaria para romper un puente de hidrógeno entre dos moléculas de agua o dos de alcohol, es proporcionada por la formación de un puente de hidrógeno entre una molécula de agua y otra de alcohol.

Sin embargo, esto es cierto sólo para los alcoholes inferiores (Sec. 6.3), en los que el grupo hidrófilo —OH constituye una parte considerable de la molécula. A medida que el grupo lipófilo aumenta de tamaño, disminuye la solubilidad en agua. Para fines prácticos, consideramos que el límite entre solubilidad e insolubilidad en agua se encuentra entre los cuatro y cinco átomos de carbono para alcoholes primarios normales.

Los alcoholes polihidroxilados proporcionan más de un lugar por molécula para formar puentes de hidrógeno, lo que se refleja en sus propiedades. El diol más sencillo, el 1,2-etanodiol (etilenglicol), hierve a 197 °C. Los glicoles inferiores son miscibles con agua, y los que tienen hasta siete átomos de carbono presentan una solubilidad apreciable en ella. (El etilenglicol debe su uso como anticongelante —por ejemplo, Prestone— a su elevado punto de ebullición, su bajo punto de congelación y su alta solubilidad en agua.)

Ya analizamos el comportamiento de los alcoholes como *disolventes* (Secs. 6.3 y 6.4). Por medio de sus grupos alquilo lipófilos, pueden disolver compuestos no iónicos, como sustratos orgánicos. A través de sus grupos —OH pueden disolver compuestos iónicos, como reactivos inorgánicos. Como disolventes *próticos* solvatan fuertemente a los aniones, especialmente por medio de puentes de hidrógeno; solvatan a los cationes a través de los pares electrónicos no compartidos del oxígeno.

Vimos que, como disolventes, los alcoholes distan mucho de ser inocentes espectadores. Su oxígeno es básico y nucleofílico. En la eliminación del tipo E1, los alcoholes actúan como base y como disolvente. En la sustitución nucleofílica, los alcoholes pueden actuar como nucleófilo en las reacciones S_N2 y prestar asistencia nucleofílica para la formación de intermediarios catiónicos.

17.6 Fuente industrial

Para que los alcoholes sean materias tan importantes en la química alifática, no sólo deben ser versátiles en sus reacciones, sino también accesibles en grandes cantidades y a bajo precio. Hay tres vías principales para obtener los alcoholes simples que son columna vertebral de la síntesis orgánica alifática, vías que pueden utilizar todas nuestras fuentes de materias primas orgánicas —petróleo, gas natural, carbón y la biomasa—. Estos métodos son: (a) por *hidratación de alquenos*, obtenidos del *cracking* del petróleo; (b) por el *proceso oxo* de alquenos, monóxido de carbono e hidrógeno, y (c) por *fermentación de carbohidratos*. Además de éstos métodos principales, existen otros de aplicación más restringida (véase Figura 17.1). El metanol, por ejemplo, se obtiene por hidrogenación catalítica del monóxido de carbono; la mezcla de hidrógeno y monóxido de carbono necesaria se obtiene de la reacción a temperatura elevada entre agua y metano, alcanos superiores a carbón.

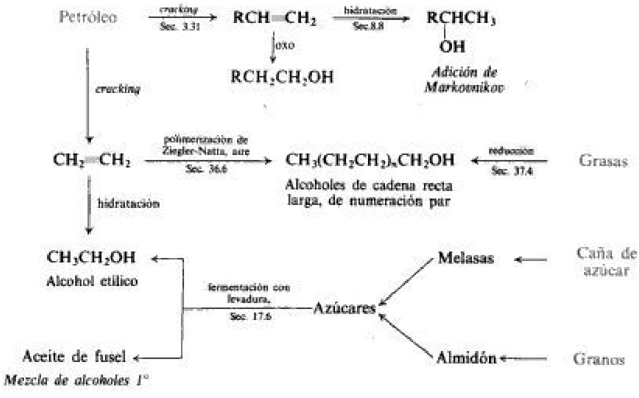


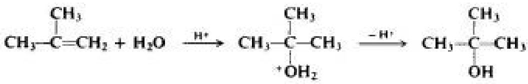
Fig. 17.1 Fuentes de alcoholes.

(a) Hidratación de alquenos. Habíamos visto (Sec. 3.31) que los alquenos de hasta cuatro o cinco átomos de carbono pueden separarse de la mezcla obtenida del *cracking* del petróleo. También vimos (Secs. 8.7 y 8.8) que los alquenos pueden convertirse fácilmente en alcoholes por adición directa de agua o por adición de ácido sulfúrico seguida de una hidrólisis. Por este proceso sólo puede obtenerse aquellos alcoholes cuya formación es congruente con la regla de Markovnikov: por ejemplo, el isopropílico, pero no el *n*-propílico;

el *sec*-butílico, pero no el *n*-butílico; el *t*-butílico, pero no el isobutílico. Esto significa que el *único* alcohol primario que puede lograrse de esta forma es el etílico.



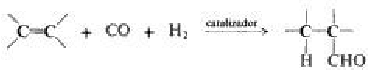
Alcohol isopropílico (2°)



Alcohol *t*-butílico (3°)

(b) Proceso oxo. No obstante, *pueden* obtenerse alcoholes primarios de alquenos, utilizando el proceso oxo.

En presencia del catalizador adecuado, los alquenos reaccionan con monóxido de carbono e hidrógeno para generar *aldehídos*; compuestos que contienen el grupo —CHO.



Un aldehído

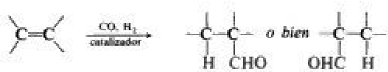
Los aldehídos pueden reducirse fácilmente a alcoholes primarios mediante una hidrogenación catalítica; a menudo, el proceso oxo se realiza de manera tal que el proceso de la reducción se verifica según van formándose los aldehídos para dar directamente alcoholes.



Un alcohol 1°

El catalizador oxo clásico es el octacarbonildicobalto, $Co_2(CO)_8$, que se obtiene por reacción entre cobalto metálico y monóxido de carbono. El proceso oxo fue descubierto en Alemania durante la Segunda Guerra Mundial, y fue la primera aplicación industrial de una catálisis mediante un complejo de metal de transición. Ya hemos visto tales catálisis en la hidrogenación homogénea (Sec. 8.3). En el capítulo 20, veremos que en el proceso oxo el catalizador ejerce su efecto básicamente del mismo modo que en la hidrogenación y otros ejemplos de tales catálisis.

El proceso oxo se reduce a la adición de —H y —CHO a un doble enlace carbono-carbono. El grupo —CHO se llama *formilo*, por lo que el proceso se denomina *hidroformilación*. Como en otras reacciones de adición, puede suceder con dos orientaciones, y si la



estructura lo permite, puede generar dos productos. El propileno, por ejemplo, puede dar un aldehído de cadena recta o uno de cadena ramificada:

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{catalizador}]{CO,\ H_2} \underset{n\text{-Butiraldehído}}{CH_3CH_2CH_2CHO} \quad o \quad \underset{\text{Isobutiraldehído}}{CH_3\underset{|}{C}HCH_3 \atop CHO}$$

Los productos preferidos suelen ser los de cadena recta. El proceso tiende a formarlos de preferencia, tendencia que puede acentuarse por modificaciones en las condiciones de la reacción.

Hay varias características llamativas en el proceso oxo. En primer lugar, puede dar alcoholes primarios no accesibles por la hidratación de alquenos. En segundo lugar, no se necesita reducir los aldehídos a alcoholes, pues pueden convertirse en otros productos: se pueden oxidar a ácidos carboxílicos (Cap. 23), por ejemplo, o someterlos a la condensación aldólica (Sec. 25.5). Finalmente, parte del carbono de los productos oxo procede del monóxido de carbono, que puede prepararse a partir del carbón, en lugar del escaso petróleo o aún más escaso del gas natural.

proceso de síntesis química más antiguo empleado por el hombre, todavía es de enorme importancia para la preparación de **alcohol etílico** y otros alcoholes. Los azúcares proceden de varias fuentes, sobre todo de las melazas de la caña de azúcar o del almidón que se obtiene de diversos granos; por esto, al alcohol etílico se le ha dado el nombre de «alcohol de granos».

Cuando la materia prima es el almidón, se obtiene, además de alcohol etílico, una cantidad menor de *aceite de fusel* (del alemán: *Fusel*, «licor de mala calidad»), que es una mezcla de alcoholes primarios: alcohol isopentílico con cantidades menores de alcohol *n*-propílico, isobutílico y 2-metil-1-butanol, denominado *alcohol amílico activo* (*amilo = pentilo*).

Sin duda, en el futuro se producirá un desplazamiento hacia los carbohidratos como fuente de carbono: para compuestos orgánicos y en la forma de combustibles. Con este desplazamiento, los procesos de fermentación cobrarán una importancia cada vez mayor. Pero todo esto tiene su precio: se necesita una cantidad considerable de energía para la destilación que separa los productos de la fermentación de las soluciones diluidas en las cuales se generaron. Además, todos los carbohidratos que se obtienen hoy por cultivo para la alimentación del ser humano, sólo podrían proporcionar una pequeña fracción de la energía que actualmente proporciona el petróleo.

17.7 Alcohol etílico

El alcohol etílico no sólo es el producto químico orgánico sintético más antiguo empleado por el hombre, sino también uno de los más importantes.

La industria emplea mucho el alcohol etílico como disolvente para lacas, barnices, perfumes y condimentos; como medio para reacciones químicas, y para recristalizaciones. Además, es una materia prima importante para síntesis; una vez que hayamos estudiado más las reacciones de los alcoholes (Cap. 18), apreciaremos mejor el papel que desempeña el miembro más importante de la familia. Para estos fines industriales, se prepara alcohol etílico por hidratación del etileno y por fermentación de azúcar de melazas (o, a veces, de almidón); por tanto, sus fuentes primarias son el petróleo, la caña de azúcar y varios granos.

El alcohol etílico es el alcohol de las bebidas «alcohólicas». Para este propósito se prepara por fermentación de azúcar, contenida en una variedad sorprendente de fuentes vegetales. La bebida específica obtenida depende de lo que se fermente (centeno o maíz, uvas o saúco, pulpa de cacto o diente de león), cómo se fermente (dejando escapar el dióxido de carbono o embotellándolo, por ejemplo) y de lo que se haga después de la fermentación (se destile o no). El sabor especial de la bebida no se debe al alcohol etílico, sino a otras sustancias características de la fuente específica o añadidas deliberadamente.

Medicinalmente, el alcohol etílico se clasifica como *hipnótico* (que produce sueño); es menos tóxico que otros alcoholes. (El metanol, por ejemplo, es muy *venenoso*: tomarlo, respirarlo periodos prolongados o dejarlo por mucho tiempo en contacto con la piel, puede conducir a la ceguera o muerte.)

Debido a su posición exclusiva como bebida muy gravada y como reactivo industrial, el alcohol etílico plantea un problema especial: debe estar al alcance de la industria en forma no bebible. Este problema se resuelve agregándole un *desnaturalizante*, una sustancia que le confiere muy mal sabor o, incluso, elevada toxididad. Por ejemplo, uno o dos de los ochenta y tantos desnaturalizantes legales son el metanol y la gasolina de alto octanaje. Cuando surge la necesidad, se dispone también de alcohol etílico puro, sin desnaturalizantes, para propósitos químicos, pero su empleo es controlado estrictamente por los gobiernos.

Excepto para bebidas alcohólicas, prácticamente todo el alcohol etílico que se consume es una mezcla de 95 % de alcohol y 5 % de agua, conocida simplemente como *alcohol de 95 %*. ¿Qué tiene de especial esta concentración del 95 %? Cualquiera que sea su método de preparación, primero se obtiene alcohol etílico mezclado con agua, y luego se concentra esta mezcla por destilación fraccionada. Pero sucede que el componente de punto de ebullición más bajo no es alcohol etílico (p.e. 78.3 °C), sino un *azeótropo binario* que contiene 95 % de alcohol y 5 % de agua (p.e. 78.15 °C). Como azeótropo, da un vapor de igual composición, por supuesto, y no se puede concentrar más por destilación, cualquiera que sea la eficiencia de la columna de fraccionamiento que se utilice.

El alcohol etílico puro se conoce como *alcohol absoluto*. Aunque es más caro que el alcohol de 95 %, es accesible cuando se necesita específicamente. Se obtiene aprovechando la existencia de otro azeótropo, esta vez uno *ternario* de p.e. 64.9 °C: 7.5 % de agua, 18.5 % de alcohol etílico y 74 % de benceno.

Para ciertos propósitos especiales (Secs. 30.2 y 30.3), debe ser eliminado hasta el menor vestigio de agua que se encuentra en el alcohol absoluto comercial, lo que puede lograrse por

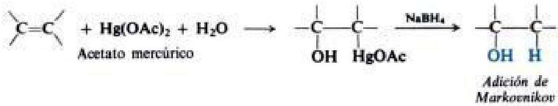
un tratamiento del alcohol con magnesio metálico: el agua se convierte en $Mg(OH)_2$ insoluble, del cual se destila luego el alcohol.

17.8 Preparación de alcoholes

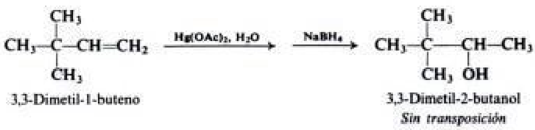
La mayoria de los alcoholes simples y algunos de los complicados pueden ser proporcionados por las fuentes industriales descritas en la sección 17.6. Otros alcoholes deben ser preparados por alguno de los métodos descritos a continuación.

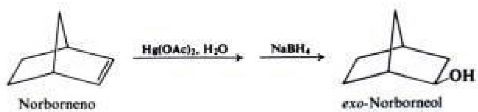
PREPARACION DE ALCOHOLES

1. **Oximercuración-desmercuración.** Estudiada en la sección 17.9.

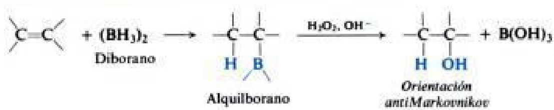


Ejemplos:





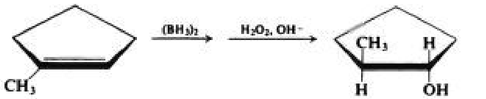
2. **Hidroboración-oxidación.** Estudiada en las secciones 17.10 a 17.12.



CONT.

CONT.

Ejemplos:



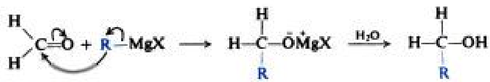
1-Metilciclopenteno — *trans*-2-Metil-1-ciclopentanol — **Adición *syn***



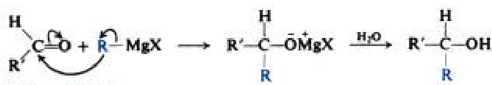
3,3-Dimetil-1-buteno — 3,3-Dimetil-1-butanol — *Sin transposición*

3. **Síntesis de Grignard.** Estudiada en las secciones 17.14 a 17.17.

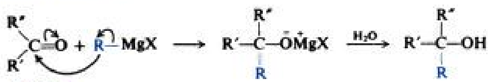




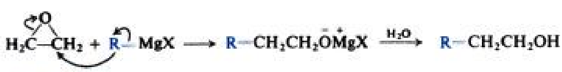
Formaldehído — **Alcohol 1°**



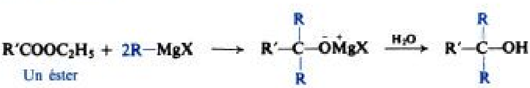
Aldehídos superiores — **Alcohol 2°**



Cetonas — **Alcohol 3°**



Oxido de etileno — **Alcohol 1°** *Se agregaron dos carbonos*



Un éster — **Alcohol 3°**

Estudiada en la sección 24.21

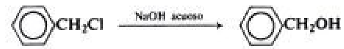
CONT.

— CONT.

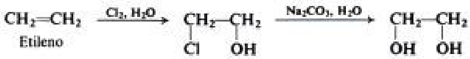
4. **Hidrólisis de halogenuros de alquilo.** Estudiada en la sección 17.8.

$$R{-}X + OH^- \ (o\ H_2O) \longrightarrow R{-}OH + X^- \ (o\ HX)$$

Ejemplos:



Cloruro de bencilo — Alcohol bencílico



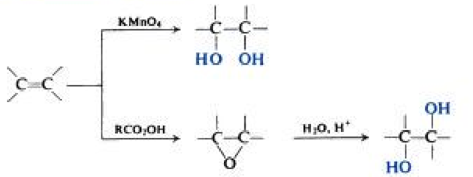
Etileno — Etilenclorhidrina — Etilenglicol

5. **Condensación aldólica.** Estudiada en la sección 25.7.

6. **Reducción de compuestos carbonílicos.** Estudiada en la sección 21.9.

7. **Reducción de ácidos y ésteres.** Estudiada en las secciones 23.18 y 24.22.

8. **Hidroxilación de alquenos.** Estudiada en las secciones 8.22 y 19.13.



Hidroxilación *syn*

Hidroxilación *anti*

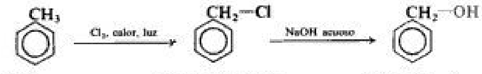
De los dos esquemas para la síntesis de alcoholes o, por así decirlo, para la mayoría de los demás tipos de compuestos, podemos seguir uno. (a) Mantener el esqueleto carbonado original, convirtiendo simplemente un grupo funcional en otro hasta lograr un alcohol, o (b) generar un esqueleto carbonado nuevo, más grande, produciendo simultáneamente un alcohol.

La **síntesis de Grignard** es, sin duda, el método más importante para preparar alcoholes. Este es un ejemplo del segundo esquema, ya que conduce a la formación de enlaces carbono-carbono. En laboratorio, al químico le preocupa principalmente la preparación de los alcoholes más complicados, que no se pueden comprar; se obtienen mediante la síntesis de Grignard de materias primas bastante sencillas. Los halogenuros de alquilo para hacer los reactivos de Grignard, además de los aldehídos y las cetonas, se obtienen mejor de los alcoholes, lo que quiere decir, en pocas palabras, que el método consiste en sintetizar alcoholes a partir de alcoholes menos complicados.

Pueden obtenerse alcoholes de compuestos que contienen dobles enlaces carbono-carbono siguiendo dos vías: la **oximercuración-desmercuración** y la **hidroboración-oxidación**.

Ambas consisten en la adición de agua a la unión doble, pero con *orientación opuesta* —Markovnikov y antiMarkovnikov— por lo que los dos métodos se complementan perfectamente.

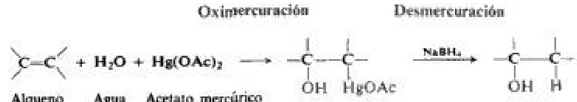
La hidrólisis de halogenuros de alquilo es muy limitada como método de síntesis de alcoholes, puesto que éstos generalmente son de mayor disponibilidad que los halogenuros correspondientes; de hecho, el mejor método general para preparar halogenuros de alquilo es a partir de alcoholes. Sin embargo, la síntesis del alcohol bencílico a partir de tolueno es un ejemplo de una aplicación útil de este proceso (Sec. 15.13).



Para aquellos halogenuros que pueden sufrir eliminación, debe ser considerada siempre como una posible reacción colateral.

17.9 Oximercuración-desmercuración

En presencia de agua, los alquenos reaccionan con acetato mercúrico para dar compuestos hidroximercúricos, que dan alcoholes por reducción.



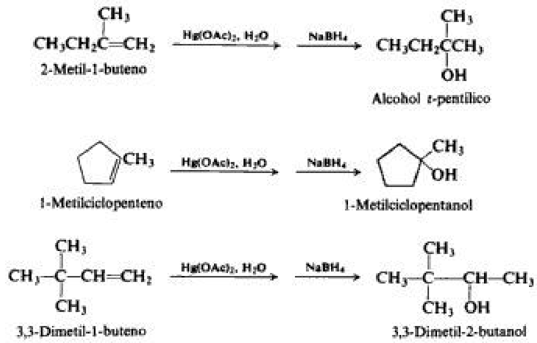
$$-OAc = CH_3COO-$$

La primera etapa, la *oximercuración*, implica la adición de —OH y —HgOAc al doble enlace carbono-carbono. Luego, en la *desmercuración*, se reemplaza —HgOAc por —H. La secuencia de la reacción se reduce a la hidratación del alqueno, pero es de aplicación mucho más amplia que la hidratación directa.

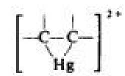
El proceso en dos etapas de la oximercuración-desmercuración es rápido y cómodo, se realiza en condiciones moderadas y da excelentes rendimientos, a menudo superiores al 90 %. El alqueno a temperatura ambiente se añade a una solución acuosa de acetato mercúrico diluida con el disolvente tetrahidrofurano. La reacción se completa, por lo general, en pocos minutos. No se aísla el compuesto organomercúrico, sino que se reduce *in situ* con borohidruro de sodio, $NaBH_4$. (Se recupera el mercurio como una bola de mercurio elemental.)

La oximercuración-desmercuración es altamente regioselectiva y da alcoholes que corresponden a la adición de *Markovnikov* de agua al doble enlace carbono-carbono. Por ejemplo:





La oximercuración comprende la adición electrofílica al coble enlace carbono-carbono, actuando como electrófilo el ion mercúrico. La ausencia de transposiciones y el alto grado de estereoselectividad (típicamente *anti*) —*en el paso de la oximercuración*— es un argumento en contra de la formación de un carbocatión abierto como intermediario. En cambio, se ha propuesto la formación de un *ion mercurinio* cíclico, análogo a los iones bromonio y



cloronio, implicados en la adición de halógenos. En 1971, Olah (Sec. 5.17) presentó pruebas espectroscópicas para la preparación de soluciones estables de tales iones mercurinio, que desde entonces han sido observados en fase gaseosa.

El ion mercurinio es atacado por el disolvente nucleofílico —agua, en este caso— para dar el producto de adición. Este ataque es por atrás (a menos que sea impedido por alguna característica estructural), siendo el resultado neto la adición *anti*, como en los halógenos (Secs. 9.5 y 9.6). Por consiguiente, el ataque es del tipo S_N2; sin embargo, la orientación de la adición indica que el nucleófilo se une al carbono más sustituido, como si hubiera un carbocatión intermediario libre. Aquí, al igual que con el ion halogenonio, tenemos un anillo inestable de tres miembros; cuando reacciona, el estado de transición tiene, evidentemente, mucho carácter S_N1 (Sec. 8.15), y la orientación es controlada por factores polares y no por impedimento estérico.

Aunque no se comprende realmente la reacción de desmercuración, se han propuesto radicales libres como intermediarios. Cualquiera que sea el mecanismo, generalmente la desmercuración es no estereoselectiva, por lo que en ciertos casos especiales puede ir acompañada de transposiciones.

A pesar de la estereoselectividad de la primera etapa, por tanto, el proceso total no es estereoselectivo en general. *Puede* haber transposiciones, pero no son comunes. La reacción del 3,3-dimetil-1-buteno ilustra la ausencia de las transposiciones típicas de los carbocationes intermediarios.

Puede efectuarse la mercuración en diferentes disolventes para obtener productos distintos de alcoholes. Este empleo de la *solvomercuración* como herramienta de síntesis general se debe en gran parte a H. C. Brown (Sec. 17.11).

17.10 Hidroboración-oxidación

Con el reactivo *diborano*, $(BH_3)_2$, los alquenos sufren una *hidroboración* para dar alquilboranos, R_3B, que por oxidación dan alcoholes. Por ejemplo:

$$\underset{\text{Diborano}}{(BH_3)_2} \xrightarrow{H_2C=CH_2} CH_3CH_2BH_2 \xrightarrow{H_2C=CH_2} (CH_3CH_2)_2BH \xrightarrow{H_2C=CH_2} \underset{\text{Trietilboro}}{(CH_3CH_2)_3B}$$

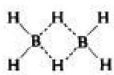
$$\underset{\text{Trietilboro}}{(CH_3CH_2)_3B} + \underset{\text{Peróxido de hidrógeno}}{3H_2O_2} \xrightarrow{OH^-} \underset{\text{Alcohol etílico}}{3CH_3CH_2OH} + \underset{\text{Acido bórico}}{B(OH)_3}$$

El procedimiento es simple y práctico, los rendimientos son sumamente elevados y, como veremos, los productos son difíciles de obtener de alquenos por cualquiera otra forma.

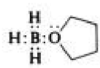
El diborano es el dímero de BH_3 (*borano*) hipotético, que actúa como si fuera el monómero en las reacciones que nos interesan. En efecto, el reactivo existe como monómero en el tetrahidrofurano, que es uno de los disolventes usados para la hidroboración; se encuentra allí como complejo ácido-base con el disolvente.



Borano

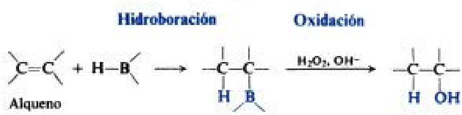


Diborano



Complejo borano-tetrahidrofurano

La hidroboración comprende la adición de BH_3 al doble enlace (o, en etapas posteriores, BH_2R y BHR_2), en la que se une hidrógeno a uno de los carbonos del doble enlace y boro al otro. Luego, el alquilborano puede oxidarse, proceso en el que el boro es reemplazado por —OH (por medio de un mecanismo que estudiaremos en Sec. 32.6).



$$H{-}B\langle \; = H{-}BH_2,\ H{-}BHR,\ H{-}BR_2$$

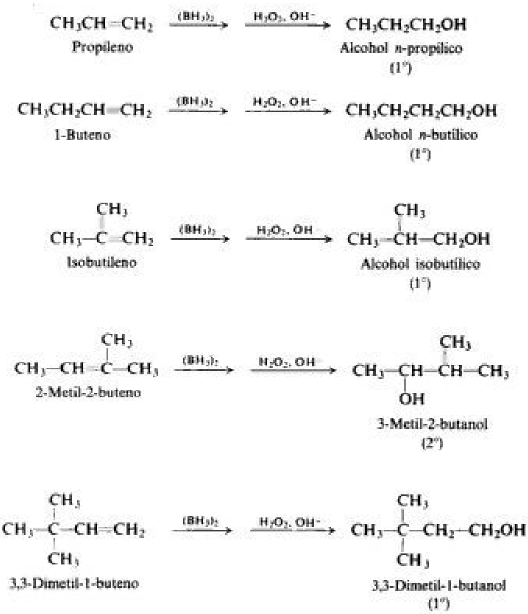
Así, el proceso en dos etapas de la hidroboración-oxidación permite realmente la adición de los elementos de H—OH al doble enlace carbono-carbono.

La reacción se lleva a cabo en un éter, comúnmente tetrahidrofurano o en «diglime»

(*di*etilén *gli*col *me*til éter, $CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$). El diborano se presenta comercialmente en solución de tetrahidrofurano. Los alquilboranos no se aislan sino que se tratan *in situ* con peróxido de hidrógeno alcalino.

17.11 Orientación y estereoquímica de la hidroboración

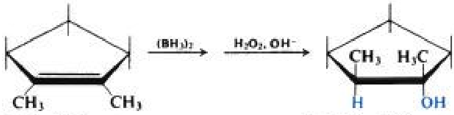
La hidroboración-oxidación convierte alquenos en alcoholes. La adición es fuertemente regioselectiva; sin embargo, en este caso el producto preferido es exactamente el *opuesto* al que se forma por oximercuración-desmercuración o por hidratación directa catalizada por ácidos. Ejemplo:



El proceso de la hidroboración-oxidación da productos que corresponden a la adición **anti-Markovnikov** *de agua al doble enlace carbono-carbono.*

La reacción del 3,3-dimetil-1-buteno ilustra que el método tiene una ventaja especial. *No hay transposición en la hidroboración* —evidentemente, porque no hay carbocationes intermediarios—, por lo que el método puede emplearse sin las complicaciones que a menudo acompañan a otras reacciones de adición.

La reacción del 1,2-dimetilciclopenteno ilustra la estereoquímica de la síntesis: *la hidroboración-oxidación implica* ***adición syn*** *global.*

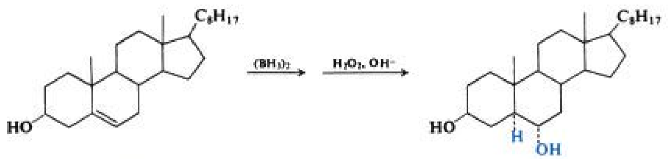


1,2-Dimetilciclopenteno   *cis*-1,2-Dimetilciclopentanol

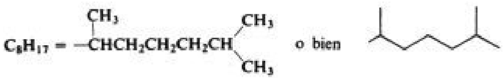
Por la combinación de características, de las que sólo consideramos tres —orientación, estereoquímica y ausencia de transposiciones—, la hidroboración-oxidación adquiere su gran utilidad en síntesis: da un conjunto de alcoholes que no puede obtenerse de alquenos por otros métodos y, por medio de estos alcoholes (Sec. 18.8), proporciona una vía apropiada para la obtención de otros miembros correspondientes de muchas familias químicas.

Hemos dado un breve vistazo a sólo una de las muchas aplicaciones de la hidroboración en síntesis orgánica que fueron descubiertas por H. C. Brown (Universidad de Purdue). Aunque se le considera un químico orgánico eminente, originalmente el profesor Brown había estudiado química orgánica en el laboratorio H. I. Schlesinger de la Universidad de Chicago. En este centro —en el transcurso de una investigación para encontrar derivados volátiles del uranio durante la Segunda Guerra Mundial— se sintetizó por primera vez el hidruro de litio y aluminio y el borohidruro de sodio (Sec. 21.9), y se observaron sus propiedades reductoras. Aquí nació el interés de Brown por los borohidruros, un interés que culminó en la concesión del Premio Nobel en 1979.

Los ejemplos empleados para describir los fundamentos de la hidroboración-oxidación necesariamente han sido muy simples. En la práctica, una síntesis generalmente implica moléculas más complejas, pero los principios son los mismos. Por ejemplo:



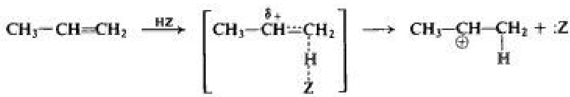
Colesterol   Colestano-3β,6α-diol



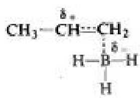
17.12 Mecanismo de la hidroboración

Gran parte de la utilidad de la hidroboración-oxidación radica en la orientación «poco común» de la hidratación. El —OH simplemente pasa a ocupar la posición del boro en el alquilborano intermediario, por lo que el producto final refleja la orientación del paso de la hidroboración. ¿Es realmente «extraordinaria» esta orientación?

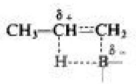
La orientación parece inusual porque el hidrógeno se agrega al extremo opuesto del doble enlace, con respecto al que se une normalmente en una adición electrofílica común. Sin embargo, la idea fundamental de la adición electrofílica es que la parte *electrófila* del reactivo —la parte *ácida*— se une en forma tal, haciendo uso de los electrones π, que el carbono que pierde estos electrones sea el que mejor soporte esta pérdida. En la adición de HZ al propileno, por ejemplo, el protón se liga al C-1; de esta manera se desarrolla la carga positiva en el C-2, donde puede ser dispersada mediante el grupo metilo. Se forma así un carbocatión secundario, en lugar de uno primario.



¿Cuál es el centro de la acidez en el BH_3? No cabe duda que es el *boro*, con sólo seis electrones. No debe extrañar que el boro busque los electrones π del doble enlace, comenzando así a unirse al carbono. Al hacerlo, se liga de modo tal que pueda desarrollarse la carga positiva sobre el carbono que mejor la acomode. Así,



Sin embargo, a diferencia de la adición electrofílica común, la reacción no genera un carbocatión. A medida que se alcanza el estado de transición, el carbono que está perdiendo sus electrones π va haciéndose progresivamente más ácido; el boro deficiente en electrones es ácido, pero también lo es el carbono deficiente. A poca distancia se encuentra un átomo de hidrógeno unido al boro por un par de electrones. El carbono comienza a tomar ese hidrógeno, con su par de electrones; a medida que recupera los electrones π, el boro se hace progresivamente propenso a liberarse de ese hidrógeno. Tanto el boro como el hidrógeno se unen a carbonos del doble enlace en el mismo estado de transición:



Estado de transición para la hidroboración

Debido a la naturaleza básica de los alquenos y a la ácida del BH_3, la principal fuerza impulsora de la reacción seguramente es la *unión del boro al carbono*. En el estado de transición, la unión del boro al C-1 ha procedido más allá que la del hidrógeno al C-2, de modo que la pérdida de electrones (π) por el C-2 en favor de la unión C_1—B, excede la

ganancia de electrones del hidrógeno, y así el C-2, el carbono que mejor puede acomodar la carga, se ha cargado positivamente.

Por razones teóricas (Cap. 33), se ha postulado que el paso recién descrito debe seguir a otro preliminar en el cual el boro se une a los dos carbonos o quizás a los electrones π.

Así, la orientación de la adición en la hidroboración es controlada fundamentalmente de la misma forma que la adición electrofílica de dos etapas. El hidrógeno se une a extremos opuestos del doble enlace en las dos reacciones porque lo hace sin electrones en un caso (en forma de un *protón*, un ácido), y con electrones, en el otro (como un *ion hidruro*, una base).

Debido al tratamiento de ácidos y bases en el sentido de Lowry-Brønsted, se tiende a pensar en el hidrógeno principalmente en función de su carácter protónico. Sin embargo, su carácter de hidruro tiene un *sentido* más *real*: por ejemplo, el hidruro de litio sólido tiene un retículo cristalino formado por Li^+ y H^-; en cambio, el químico orgánico nunca se enfrenta a un protón desnudo no solvatado.

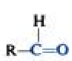
Ya nos hemos familiarizado con la transferencia sencilla de hidruro de un carbono a otro: dentro de una misma molécula (desplazamiento de hidruro en transposiciones) y entre moléculas (separación por un carbocatión, Sec. 8.17). Más adelante veremos un conjunto de agentes reductores notablemente versátiles (hidruros, como *litio y aluminio*, $LiAlH_4$, y *borohidruro de sodio*, $NaBH_4$) que actúan por transferencia de iones hidruro a moléculas orgánicas.

La orientación de la hidroboración se ve afectada, además de por el factor polar recién descrito, por uno estérico: la unión de la parte del boro del reactivo (no sólo $-BH_2$, sino $-BHR$ y $-BR_2$, que son más grandes) es facilitada por el carbono menos impedido del doble enlace. En general, éste daría la misma orientación que la aportada por el factor polar por sí solo, aunque no es fácil decidir cuál de los factores es el que controla. Podemos esperar, no obstante, lo siguiente: cuanto más voluminosos sean los sustituyentes en el alqueno, mayor será la importancia del factor estérico; cuanto más potentes sean los sustituyentes como atractores o liberadores de electrones, más importante será el factor polar.

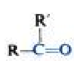
17.13 Aldehídos y cetonas: introducción

Al estudiar la química de los halogenuros de alquilo y alquenos en el capítulo 5, hemos considerado necesario tratar los alcoholes. De la misma manera, para analizar la química de los alcoholes, debemos saber algo de otra clase de compuestos: los *aldehídos* y las *cetonas*.

Los aldehídos y cetonas tienen las fórmulas generales:



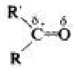
Un aldehido



Una cetona

En ambas, el grupo funcional es el **carbonilo** $-\overset{|}{C}{=}O$, y, como veremos más adelante (Cap. 21), aldehídos y cetonas se parecen mucho en la mayoría de sus reacciones. Como el doble enlace carbono-carbono, el grupo carbonilo también es insaturado y también sufre adición. Sin embargo, esta adición difiere en varios aspectos importantes de la del doble enlace carbono-carbono.

Aunque los electrones del doble enlace carbonílico unen a dos átomos de electronegatividad diferente, no se comparten por igual; en particular, la nube π móvil es atraída fuertemente hacia el átomo más electronegativo, el oxígeno. Como resultado, el carbono carbonílico es deficiente en electrones, y el oxígeno del grupo es electrónicamente rico.



Grupo carbonilo:
muy polarizado

Esta fuerte polarización del grupo carbonilo tiene dos consecuencias importantes. Primero, no hay duda en cuanto a la orientación de la adición a este grupo: cualquiera que sea el mecanismo involucrado, la adición de un reactivo no simétrico se orienta de manera que la porción nucleofílica (básica) se liga al carbono, mientras que la parte electrofílica (ácida) lo hace al oxígeno. Segundo, el carbono carbonílico deficiente en electrones es especialmente sensible al ataque por nucleófilos. En tanto la adición electrofílica es la reacción típica de los alquenos, *la típica de los aldehídos y las cetonas es la adición nucleofílica.*

En este momento trataremos sólo un ejemplo de tal adición.

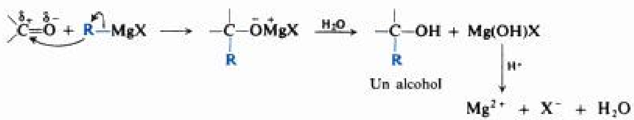
17.14 Síntesis de Grignard de los alcoholes

Recordemos que el reactivo de Grignard tiene la fórmula **RMgX** y que se prepara por la reacción entre magnesio metálico y un halogenuro orgánico apropiado (Sec. 3.16). Este halogenuro puede ser de alquilo (1°, 2° ó 3°), de alilo, de aralquilo (por ejemplo, bencilo) o arilo (fenilo o fenilo sustituido). El halógeno puede ser —Cl, —Br o —I. (Los *cloruros* de arilmagnesio se deben preparar en el éter cíclico tetrahidrofurano, en vez de en éter etílico.)

$$\mathbf{RX + Mg \xrightarrow{\text{éter anhidro}} RMgX}$$

Un reactivo
de Grignard

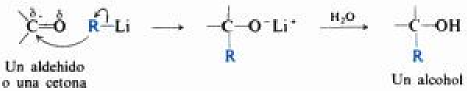
Uno de los usos más importantes del reactivo de Grignard es su reacción con aldehídos y cetonas. El enlace carbono-magnesio del reactivo de Grignard es muy polar, siendo negativo el carbono en relación con el magnesio electropositivo. Luego, no es de sorprender que en la adición a compuestos carbonílicos, la parte orgánica se una al carbono, y el magnesio, al oxígeno. El producto es la sal magnésica del alcohol débilmente ácido, que es fácilmente convertible en el alcohol libre por la adición de un ácido más fuerte, el agua. Debido a que el Mg(OH)X así formado es un material gelatinoso, difícil de manejar, se utiliza a menudo un ácido mineral diluido (HCl, H_2SO_4) en vez de agua, de modo que se formen sales magnésicas solubles en ésta.



Los reactivos de Grignard son los clásicos para estas síntesis. No obstante, se están utilizando cada vez más los compuestos *orgánicos del litio*, principalmente porque son menos propensos a las reacciones colaterales indeseadas. Los organolitios pueden ser preparados de la misma manera que los reactivos de Grignard, por reacción del metal con halogenuros orgánicos. Por ser el litio más electropositivo que el magnesio, son más polares los enlaces carbono-litio que los carbono-magnesio; el carbono es más negativo —más semejante a un carbanión— y, en general, los organolitios son algo más reactivos que los reactivos de Grignard.

$$RX + 2Li \xrightarrow{\text{éter anhidro}} \underset{\text{Un organolitio}}{RLi} + LiX$$

Los organolitios reaccionan con aldehidos y cetonas de la misma manera que hemos indicado para los reactivos de Grignard y dan el mismo tipo de productos. Consideraremos esta reacción como una ampliación de la síntesis de Grignard original. Denominaremos al método general *síntesis de Grignard de alcoholes*, y a menudo la trataremos en función de los reactivos organomagnésicos. Debe entenderse, sin embargo, que la mayor parte de lo que se expone se aplica a la síntesis análoga con organolitios.

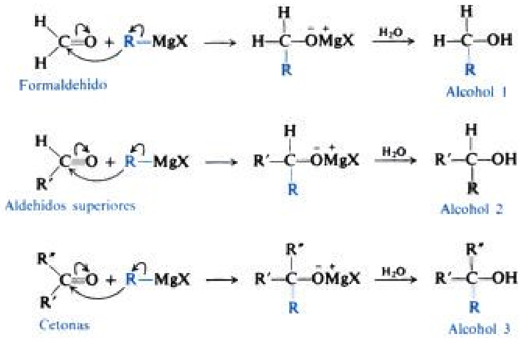


¿Por qué es tan importante la síntesis de Grignard? Porque nos permite tomar dos moléculas orgánicas y convertirlas en una más grande. Para hacer esto, *formamos un enlace carbono-carbono*. Nuevamente unimos un carbono electrofílico con uno nucleofílico (Sección 11.13). En esta ocasión, el grupo carbonilo proporciona el carbono electrofílico. Para el carbono nucleofílico volvemos de nuevo al grupo semejante a un carbanión de un compuesto organometálico: un reactivo de Grignard o un organolitio. Por tanto, la reacción de Grignard es un ejemplo de la reacción característica de aldehidos y cetonas: la adición nucleofílica.

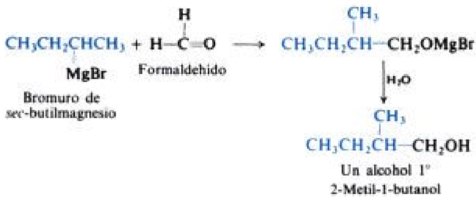
Sin embargo, esto es solamente la mitad de la historia. La síntesis de Grignard no sólo involucra la formación de un enlace carbono-carbono, sino que el producto contiene un grupo funcional de gran versatilidad, el grupo —OH. Ahora, como veremos, el camino está abierto para otras síntesis y para la construcción de estructuras aun más grandes y complicadas.

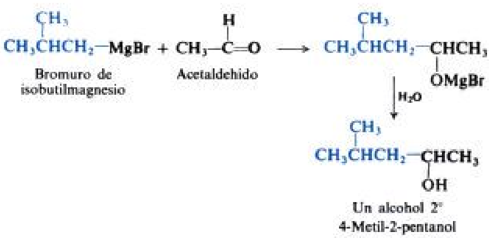
17.15 Productos de la síntesis de Grignard

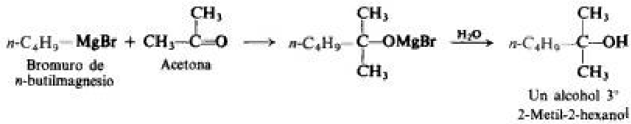
El tipo de alcohol que resulta de una síntesis de Grignard depende del compuesto carbonílico empleado: el *formaldehído*, HCHO, *da alcoholes primarios; otros aldehídos*, RCHO, *dan alcoholes secundarios*, y las *cetonas*, R_2CO, *dan alcoholes terciarios.*



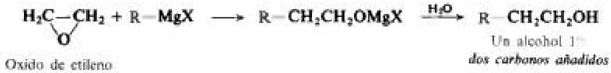
Esta relación se deriva directamente de nuestra definición de aldehídos y cetonas, y de alcholes primarios, secundarios y terciarios. El número de hidrógenos unidos al carbono carbonílico define al formaldehído, al aldehído superior y a una cetona. El carbono carbonílico es el que finalmente tiene el grupo —OH en el producto; en éste, el número de hidrógenos define al alcohol primario, secundario o terciario. Por ejemplo:



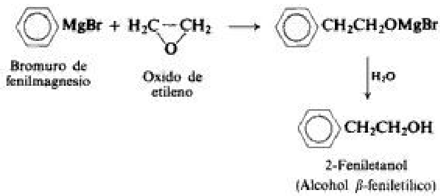




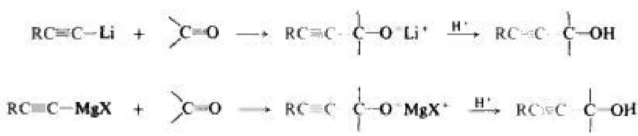
Una síntesis relacionada emplea *óxido de etileno* (Sec. 19.15) para la obtención de *alcoholes primarios que contienen dos carbonos más* que el reactivo de Grignard. También aquí el grupo orgánico se une al carbono, y el magnesio, al oxígeno, esta vez con ruptura de



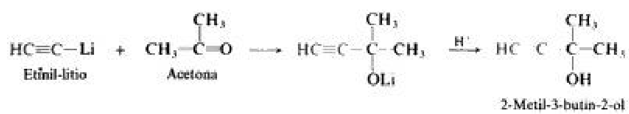
un enlace σ carbono-oxígeno en un anillo de tres átomos muy tenso (Sec. 8.15). Por ejemplo:



Al igual que sus contrapartes alquílicas, tanto los acetiluros de litio como los reactivos alquinil de Grignard se pueden adicionar a aldehídos y cetonas para producir alcoholes; por



consiguiente, se forman compuestos que contienen —OH y un segundo grupo muy reactivo, el triple enlace carbono-carbono. Por ejemplo:

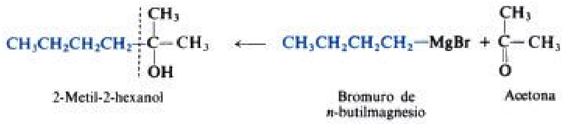


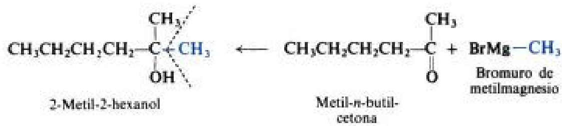


17.16 Planificación de una síntesis de Grignard

¿Cómo decidimos el tipo de reactivo de Grignard y el compuesto carbonílico que usaremos en la preparación de un determinado alcohol? Sólo tenemos que observar la estructura del alcohol que deseamos. De los grupos unidos al carbono que tiene el —OH, uno debe proceder del reactivo de Grignard, mientras que los otros dos (incluyendo hidrógenos) tienen su origen en el compuesto carbonílico.

La mayoría de los alcoholes puede obtenerse por más de una combinación de reactivos; generalmente elegimos la de más fácil acceso. A modo de ejemplo, consideremos la síntesis del 2-metil-2-hexanol:





Como se indica, podríamos obtener esto con el reactivo de Grignard de cuatro carbonos y la acetona, o con el reactivo de Grignard metílico y la cetona alifática de seis carbonos. Como sabremos una vez que hayamos estudiado los aldehídos y cetonas (Cap. 21), la primera vía emplea el compuesto carbonílico más accesible y es la que realmente se utiliza para sintetizar este alcohol.

17.17 Limitaciones de la síntesis de Grignard

La misma reactividad que hace tan útil al reactivo de Grignard limita estrictamente las posibilidades de su empleo. Cuando planificamos las condiciones experimentales de una síntesis, debemos tener presente esta reactividad para seleccionar el halogenuro que ha de convertirse en el reactivo de Grignard, y elegir el compuesto con el que ha de reaccionar.

En nuestro primer encuentro con el reactivo de Grignard (Sec. 3.16), reaccionó con agua para formar un alcano; el agua, que es el ácido más fuerte, desplaza de su sal al ácido extremadamente débil, el alcano. Del mismo modo, *todo* compuesto que tiene hidrógeno unido a un elemento electronegativo —oxígeno, nitrógeno, azufre e, incluso, carbono con enlace triple— es suficientemente ácido como para descomponer al reactivo de Grignard, que también reacciona velozmente con oxígeno y dióxido de carbono, y con casi todos los compuestos orgánicos con enlaces múltiples carbono-oxígeno o carbono-nitrógeno.

¿Cómo afecta todo esto a nuestra reacción entre un reactivo de Grignard y un aldehído? En primer lugar, el halogenuro de alquilo, el aldehído y el éter empleado como disolvente, deben ser secados escrupulosamente y liberados del alcohol, del cual probablemente derivan las materias primas: un reactivo de Grignard ni siquiera se formará en presencia de agua.

Nuestro equipo debe estar completamente seco antes de comenzar. Debemos proteger todo el sistema del vapor de agua, oxígeno y dióxido de carbono atmosféricos: el primero puede mantenerse fuera del equipo, empleando tubos con cloruro de calcio, y los otros dos pueden sacarse por arrastre con nitrógeno seco. Una vez hecho esto, podemos abrigar la esperanza de obtener un buen rendimiento en producto, siempre que la elección del halogenuro y del aldehído haya sido adecuada.

No podemos preparar un reactivo de Grignard con un compuesto (por ejemplo, $HOCH_2CH_2Br$) que, además del halógeno, contenga algún grupo (por ejemplo, —OH) que reaccione con aquél; si se intentara, en el mismo instante de su formación, el reactivo de Grignard reaccionaría con el grupo activo (—OH) de otra molécula para generar un producto no deseado ($HOCH_2CH_2$—H).

Debemos ser particularmente precavidos en la preparación de un halogenuro de arilmagnesio, en vista de la amplia variedad de sustituyentes que pueden encontrarse en el anillo bencénico. Carboxilo (—COOH), hidroxilo (—OH), amino (—NH_2) y —SO_3H contienen hidrógeno unido a un oxígeno o nitrógeno, por lo que son tan ácidos que descompondrían un reactivo de Grignard. Acabamos de ver que estos reactivos se adicionan al grupo carbonilo (C═O) y, en forma similar, también se agregan a los grupos —COOR y —C≡N; en cambio, el grupo nitro (—NO_2), los oxida. Son relativamente pocos los grupos que pueden estar presentes en la molécula de halogenuro que se emplea para preparar un reactivo de Grignard, entre ellos están —R, —Ar, —OR y —Cl (de un cloruro de arilo).

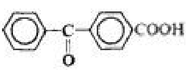
Por motivos similares, el aldehído (u otro compuesto) con que ha de reaccionar un reactivo de Grignard no debe contener otros grupos sensibles a él. Por ejemplo, un reactivo de Grignard se descompondría antes de poder añadirse al grupo carbonilo de:



m-Nitrobenzaldehído



p-Aminoacetofenona



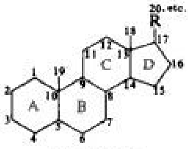
Acido *p*-benzoilbenzoico

Estas pueden parecer limitaciones severas, y lo son. Sin embargo, es tan grande el número de combinaciones aceptables que el reactivo de Grignard es una de nuestras herramientas de síntesis más útiles. El tipo de precauciones descrito aquí debe ser considerado en toda clase de síntesis orgánica: no debemos restringir nuestra atención al grupo que nos interesa específicamente, sino que debemos estudiar la posible interferencia de otros grupos funcionales.

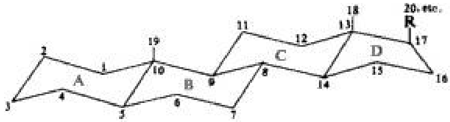
Aún cuando veamos la posibilidad de interferencia, a menudo podemos hacer algo positivo, como introducir —temporalmente— un *grupo protector*, para evitar una reacción no deseada. (Véase, por ejemplo, Sec. 19.9.)

17.18 Esteroides

El *colesterol* (Sec. 17.11), conocido como la sustancia que se deposita en las paredes de las arterias y como el constituyente principal de los cálculos biliares, es un alcohol del tipo conocido como *esterol*. A su vez, los esteroles pertenecen a la clase de compuestos denominados **esteroides**: compuestos de fórmula general



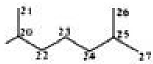
Un esteroide



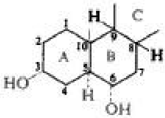
Los anillos son (generalmente) alifáticos. Las líneas, como las verticales unidas a las posiciones 10 y 13, representan grupos *metilo angulares*. Comúnmente, como en el colesterol, por ejemplo,

$$R = -\overset{21}{\underset{20}{CH}}(CH_3)-\underset{22}{CH_2}-\underset{23}{CH_2}-\underset{24}{CH_2}-\underset{25}{CH}(\overset{26}{CH_3})(\underset{27}{CH_3})$$

o bien



La estereoquímica se indica por medio de líneas continuas (enlaces β, que salen *fuera* del plano del papel) y líneas de puntos (enlaces α, que penetran por *detrás* del plano del papel).

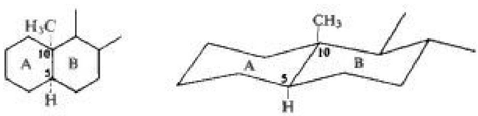


Un 3β,6α-diol

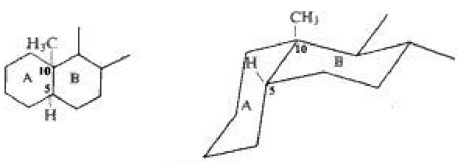
I

Así es como en I el —H y el —OH de las posiciones 5 y 6 guardan una relación *cis* entre sí, pero *trans* con respecto al 3-OH y al metilo angular de la posición 10. La fusión de los anillos entre sí puede ser *cis* o *trans*, lo que aumenta las complicaciones de la estereoquímica.

Finalmente, los efectos conformacionales son muy marcados en un sistema cíclico rígido como éste y controlan totalmente el curso de una reacción.

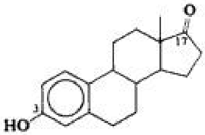


Fusión *trans*

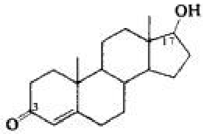


Fusión *cis*

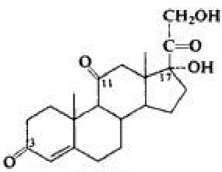
Los esteroides incluyen hormonas sexuales y adrenocorticales (la *cortisona* es una de ellas), glicósidos cardiacos y ácidos biliares. Debido a su importancia biológica —y, sin lugar a dudas, por la complejidad fascinante de su química—, el estudio de los esteroides fue, y sigue siendo, una de las áreas más activas de la investigación en química orgánica.



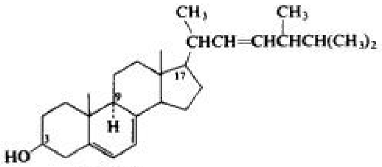
Estrona
Un *estrógeno* u
hormona sexual femenina



Testosterona
Un *andrógeno* u
hormona sexual masculina



Cortisona
Una hormona
adrenocorticoide



Ergosterol
Un precursor de la
vitamina D

PROBLEMAS

1. (a) Ignorando enantiómeros, escríbanse las estructuras de los ocho alcoholes pentílicos isómeros, $C_5H_{11}OH$. (b) Nómbrese cada uno por medio del sistema IUPAC. (c) Márquese cada uno como primario, secundario o terciario. (d) ¿Cuál es el alcohol isopentílico? ¿El *n*-pentílico? (e) Dése la estructura de un alcohol primario, uno secundario y uno terciario de fórmula $C_6H_{13}OH$. (f) Dése la estructura de un alcohol *cíclico* primario, secundario y terciario de fórmula C_5H_9OH.

2. Sin consultar tablas, ordénense los siguientes compuestos, según punto de ebullición decreciente:
(a) 3-hexanol
(b) *n*-hexano
(c) 2-metil-2-pentanol
(d) alcohol *n*-octílico
(e) alcohol *n*-hexílico

3. Volviendo al comienzo de cada capítulo para la estructura involucrada, indíquense qué familias de compuestos estudiadas en este libro pueden: (a) formar puentes de hidrógeno con otras moléculas de la misma clase; (b) formar puentes de hidrógeno con agua.

4. ¿Qué compuesto tendrá el punto de ebullición más elevado? (Verifíquense las respuestas en las tablas apropiadas.)
(a) *p*-cresol (p-$CH_3C_6H_4OH$) o anisol ($C_6H_5OCH_3$)

(b) acetato de metilo, $CH_3C(=O)OCH_3$ o ácido propiónico, $CH_3CH_2C(=O)OH$

(c) ácido propiónico o alcohol *n*-pentílico.

5. Considérese la síntesis posible para los ocho alcoholes pentílicos isómeros del problema 1(a) por oximercuración-desmercuración y por hidroboración-oxidación. Para cada alcohol indíquese el o los alquenos (de haberlos) por el cual podría obtenerse puro, y el método de síntesis que habría que utilizar en cada caso.

6. Dénse las estructuras del reactivo de Grignard y del sustrato (aldehído, cetona u óxido de etileno) que reaccionarían para generar cada uno de los siguientes alcoholes. Si es posible más de una combinación de reactivos, indíquese cada una de ellas.

(a)-(h) cada uno de los alcoholes pentílicos isómeros del problema 1(a)
(i) 1-fenil-1-propanol
(j) 2-fenil-2-propanol
(k) 1-fenil-2-propanol
(l) 3-fenil-1-propanol
(m) 1-metilciclohexanol
(n) ciclohexilmetanol
(o) 1-ciclohexiletanol
(p) 2,4-dimetil-3-pentanol
(q) 1-(*p*-toluil)etanol
(r) 1-pentin-3-ol
(s) 3-pentin-2-ol

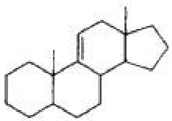
7. Para muchos etanoles 2-sustituidos, GCH_2CH_2OH, la conformación *oblicua* es más estable que la *anti*:

$$G = -OH, -NH_2, -F, -Cl, -Br, -OCH_3, -NHCH_3, -N(CH_3)_2, \text{ y } -NO_2$$

¿Cómo puede explicarse esto?

8. (a) Como se indica en la sección 17.11, el colesterol se convierte en colestano-3β,6α-diol por hidroboración-oxidación mediante hidratación *syn*. ¿Qué producto estereoisómero pudo haberse formado también por hidratación *syn*? En realidad, la reacción da un 78 % de rendimiento en colestano-3β,6α-diol y sólo una pequeña cantidad de su estereoisómero. ¿Qué factor es responsable de esta estereoselectividad particular? (*Indicación*: Véase Sec. 17.18.)

(b) La hidroboración del androst-9(11)-eno da el 90 % de un solo estereoisómero. ¿Cuál puede ser?



Androst-9(11)-eno

9. (a) Empleando modelos y dibujando luego fórmulas, muéstrense las conformaciones de silla posibles para el *cis*-1,3-ciclohexanodiol. (b) ¿Cuál sería la conformación más estable considerando sólo interacciones 1,3? (c) El espectro infrarrojo indica puentes de hidrógeno intramoleculares en el *cis*-1,3-ciclohexanodiol. ¿Cómo se indicaría esto en el espectro? ¿Qué conformación en (a) indica esta evidencia? ¿Cuál es el origen de su estabilidad?

10. El espectro infrarrojo del estereoisómero del 2,5-di-*t*-butil-1,4-ciclohexanodiol que tiene los cuatro sustituyentes *cis* entre sí indica la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular. ¿En qué conformación existe la molécula? (*Indicación*: Utilícense modelos.)

11. El enlace carbono-metal del *n*-propil-litio es más polar que el del bromuro de *n*-propilmagnesio, pero sigue siendo esencialmente covalente. Estudios espectroscópicos del alil-litio indican que

contiene cuatro hidrógenos equivalentes. ¿Qué sugiere este hecho acerca de la estructura de la molécula? ¿Cómo puede explicarse esto?

12. En cada uno de los siguientes ejemplos de formación de enlaces carbono-carbono, señálese (donde sea posible) el paso donde se forma este enlace. Identifíquense el carbono nucleofílico y el electrofílico.

(a) bromuro de *n*-butilo + KCN $\longrightarrow$ pentanonitrilo ($CH_3CH_2CH_2CH_2CN$)

(b) *n*-propil-litio + HCHO $\longrightarrow$ $CH_3CH_2CH_2CH_2OLi$

(c) isobutileno + isobutano $\xrightarrow{H^+}$ «isooctano»

(d) bromuro de isopropilmagnesio + CO_2 $\longrightarrow$ $(CH_3)_2CHCOOMgBr$

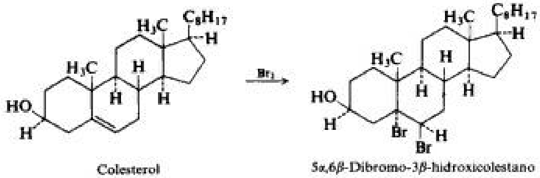
(e) 1-buteno + CO + H_2 $\xrightarrow{\text{catalizador oxo}}$ $CH_3CH_2CH_2CH_2CHO$

(f) $HC{\equiv}CH \xrightarrow{NaNH_2} HC{\equiv}CNa \xrightarrow{EtBr} HC{\equiv}CC_2H_5$

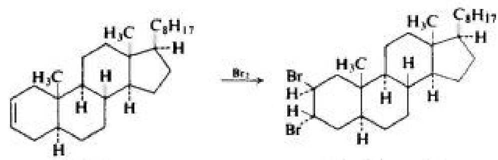
(g) propileno + $CHCl_3$ $\xrightarrow{t\text{-BuOK}}$ 2,2-dicloro-1-metilciclopropano

(h) benceno + cloruro de isopropilo $\xrightarrow{AlCl_3}$ isopropilbenceno

13. (a) ¿Cuáles serían los dos productos diastereómeros que podrían formarse por adición *anti* del bromo al colesterol? ¿Al 2-colesteno? (b) En realidad, en cada caso predomina ampliamente un producto, como sigue:



Colesterol → 5α,6β-Dibromo-3β-hidroxicolestano, *85% de rendimiento*



2-Colesteno → 2β,3α-Dibromocolestano, *70% de rendimiento*

¿Cómo se explica la estereoquímica observada? (*No* es una cuestión de estabilidades relativas de los diastereómeros.) (*Indicación*: Considérense cuidadosamente las posibilidades estereoquímicas en cada etapa del mecanismo.)

14. Cuando el (*E*)-3-metil-2-penteno reacciona con CO y H_2 en presencia de $RhH(CO)(PPh_3)_3$, se obtiene (hasta un 95 %) *treo*-2,3-dimetil-1-pentanol racémico. ¿Cuál es la estereoquímica de esta reacción?

15. Al ser tratados con diversos reactivos (agua, por ejemplo), los ésteres del ácido bórico del tipo indicado se convierten en alquenos:

$$(RO)_2BCH_2CH_2Br \longrightarrow CH_2{=}CH_2$$

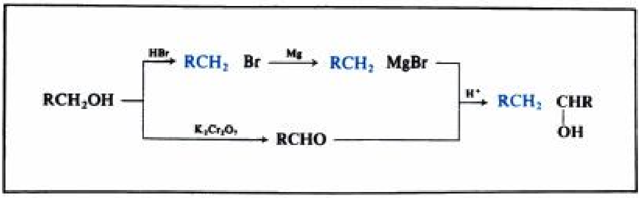
Se prepararon los ésteres *cis* y *trans* (I) y se asignaron configuraciones por RMN. Cada éster se trató con bromo, y el dibromuro resultante se trató con agua. El *cis*-I sólo dio *trans*-II como producto final, y el *trans*-I sólo dio *cis*-II.

$$CH_3CH{=}C(CH_3)B(OR)_2 \qquad CH_3CH{=}CBrCH_3$$

I (*cis* o *trans*) II (*cis* o *trans*)

Empleando sus conocimientos sobre la adición de bromo a alquenos, ¿qué conclusión se puede sacar para la estereoquímica de esta eliminación? Indíquese el mecanismo más probable para la eliminación, incluyendo la parte correspondiente a la acción del agua.

Alcoholes II. Reacciones



18.1 Química del grupo —OH

Las propiedades químicas de un alcohol, ROH, están determinadas por su grupo funcional, el grupo hidroxilo, —OH. Cuando hayamos aprendido la química de los alcoholes, habremos aprendido una parte importante de la química del grupo hidroxilo, cualquiera que sea el compuesto en que aparezca. Sabremos qué esperar, al menos en parte, de hidroxihalogenuros, hidroxiácidos, hidroxialdehidos, etc.

Las reacciones de un alcohol pueden involucrar la ruptura de uno de dos enlaces: el enlace C—OH, con eliminación del grupo —OH, o el enlace O—H, con eliminación de —H. Los dos tipos de reacción pueden implicar sustitución, en la que un grupo reemplaza el —OH o el —H, o eliminación, en la que se genera un doble enlace.

Ya estamos familiarizados con algunas de las propiedades químicas de los alcoholes: su acidez y basicidad, su poder nucleófilo, su conversión en halogenuros y sulfonatos de alquilo, y alquenos. Hemos visto cómo el grupo —OH puede reemplazarse —directamente o, lo que es más frecuente, mediante un halogenuro o sulfonato de alquilo— por muchos otros grupos o eliminarse para establecer un doble enlace carbono-carbono. En este capítulo revisaremos esta química y profundizaremos en algunos de sus aspectos.

También estudiaremos bastante química nueva. Veremos una faceta totalmente diferente de la química de los alcoholes: su conversión en compuestos oxigenados de estados de oxidación superiores: aldehídos y cetonas, y ácidos carboxílicos. Veremos cómo se puede ampliar el estudio de la síntesis orgánica mediante la combinación de la química de este capítulo con la del anterior, y apreciaremos la elección de compañeros en la isla desierta hecha por nuestro Crusoe químico de la sección 17.1.

18.2 Reacciones

A continuación se relacionan algunas de las reacciones más importantes de los alcoholes, que estudiaremos en las siguientes secciones.

REACCIONES DE ALCOHOLES

Ruptura del enlace C—OH

$$R \nmid OH$$

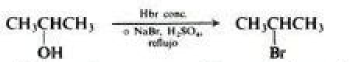
1. **Reacción con halogenuros de hidrógeno.** Estudiada en las secciones 5.25 y 18.3.

$$R{-}OH + HX \longrightarrow R{-}X + H_2O \qquad R \textit{ puede transponerse}$$

Reactividad de HX: HI > HBr > HCl

Reactividad de ROH: alílico, bencílico > 3° > 2° > 1°

Ejemplos:



Alcohol isopropílico — Bromuro de isopropilo

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{calor}]{\text{HCl, ZnCl}_2} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$$

Alcohol *n*-pentílico — Cloruro de *n*-pentilo



Alcohol *t*-butílico — Cloruro de *t*-butilo

2. **Reacción con trihalogenuros de fósforo.** Estudiada en la sección 18.8.

$$3R{-}OH + PX_3 \longrightarrow 3R{-}X + H_3PO_3$$
$$(PX_3 = PBr_3, PI_3)$$

Ejemplos:



2-Metil-1-butanol — 2-Metil-1-bromobutano

CONT.

CONT.

$$C_6H_5CH(OH)CH_3 \xrightarrow{PBr_3} C_6H_5CH(Br)CH_3$$

1-Feniletanol → 1-Bromo-1-feniletano

$$CH_3CH_2OH \xrightarrow{P + I_2} CH_3CH_2I$$

Alcohol etílico → Yoduro de etilo

3. **Deshidratación.** Estudiada en las secciones 7.25 y 18.3.

$$-\underset{H}{\overset{|}{C}}-\underset{OH}{\overset{|}{C}}- \xrightarrow{\text{ácido}} -\overset{|}{C}=\overset{|}{C}- + H_2O$$

Puede haber transposición

Reactividad de ROH: 3° > 2° > 1°

Ejemplos:

$$CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow{H_2SO_4,\ calor} CH_3CH{=}CHCH_3 + CH_3CH_2CH{=}CH_2$$

Alcohol *n*-butílico → 2-Buteno (*Producto principal*) + 1-Buteno



Ciclohexanol → Ciclohexeno

$$C_6H_5-\underset{OH}{\overset{CH_3}{C}}-CH_3 \xrightarrow{H_2SO_4,\ calor} C_6H_5-\overset{CH_3}{C}{=}CH_2$$

2-Fenil-2-propanol → 2-Fenilpropeno

Ruptura del enlace O---H

RO$\vdots$H

4. **Reacción como ácidos: con metales activos.** Estudiada en la sección 18.4.

$$RO{-}H + M \longrightarrow RO^-M^+ + \tfrac{1}{2}H_2 \qquad M = Na, K, Mg, Al, etc.$$

Reactividad de ROH: CH_3OH > 1° > 2° > 3°

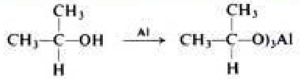
Ejemplos:

$$CH_3CH_2OH \xrightarrow{Na} CH_3CH_2O^-Na^+ + \tfrac{1}{2}H_2$$

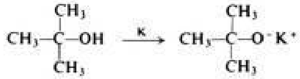
Alcohol etílico → Etóxido de sodio

CONT.

CONT.



Alcohol isopropílico — Isopropóxido de aluminio



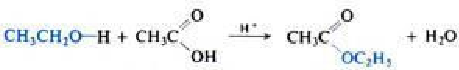
Alcohol *t*-butílico — *t*-Butóxido de potasio

5. **Formación de ésteres.** Estudiadas en las secciones 18.5 y 23.16.

Ejemplos:

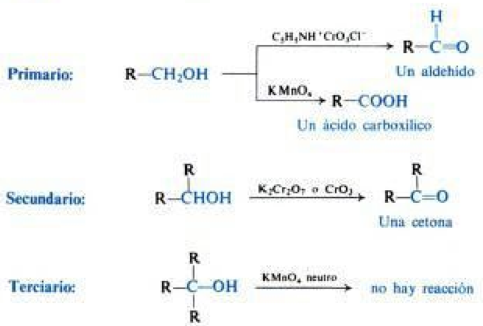


Cloruro de tosilo (Cloruro de *p*-toluenosulfonilo) — Tosilato de etilo



Acido acético — Acetato de etilo

6. **Oxidación.** Estudiada en la sección 18.6.



Ejemplos:



Alcohol *n*-propílico (1°) — Propionaldehido

CONT.

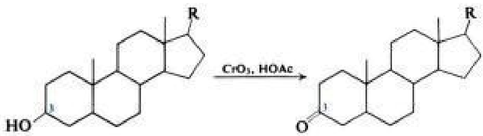
CONT.



2-Metil-1-butanol (1°) — Acido 2-metilbutanoico



Ciclohexanol (2°) — Ciclohexanona



3-Colestanol (2°) — 3-Colestanona

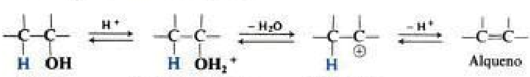
Podemos ver que los alcoholes dan muchas reacciones para generar muchos tipos de productos. Dada la accesibilidad de los alcoholes, cada uno de estos procesos es de los mejores métodos para sintetizar un tipo particular de producto. Cuando hayamos aprendido más acerca de las reacciones, veremos algunas de las posibilidades de su aplicación a problemas de síntesis.

18.3 Ruptura del enlace C---OH

Hemos estudiado dos reacciones importantes de los alcoholes: su reacción con halogenuros de hidrógeno para formar halogenuros de alquilo,

$$\underset{\text{Alcohol}}{R{-}OH} \underset{}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Alcohol protonado}}{R{-}OH_2^+} \xrightarrow{X^-} \underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{R{-}X} + H_2O$$

y su deshidratación para obtener alquenos.



Alcohol — Alcohol protonado — Carbocatión — Alqueno

Estos son, por supuesto, ejemplos de los dos tipos más importantes de reacción que hemos visto hasta el momento: la sustitución nucleofílica y la eliminación.

Cada una de estas reacciones requiere la presencia de ácido para convertir el alcohol en el verdadero sustrato, el alcohol *protonado*. Tanto si se trata de una reacción de sustitución o de eliminación, como si sigue un mecanismo bi o unimolecular, el enlace carbono-oxígeno sufre una ruptura heterolítica —el sustrato debe perder un grupo saliente—. El alcohol protonado pierde con facilidad la molécula débilmente básica que es el agua, mientras que el alcohol no protonado debería deshacerse del fuertemente básico ion hidróxido, que representa un proceso tan difícil que raras veces sucede, o quizá nunca.

Los alcoholes son los precursores de una amplia variedad de compuestos que pierden el grupo —OH, que es reemplazado por algún otro grupo o es eliminado con la formación de un doble enlace. Sin embargo, esta pérdida de —OH no se realiza directamente, en una sola etapa, a partir del propio alcohol: se efectúa indirectamente, convirtiendo el alcohol en alguna otra cosa; el grupo saliente, muy pobre, debe convertirse en uno bueno. El modo más sencillo de lograrlo es mediante la protonación. No obstante, el medio ácido requerido para esta protonación nos limita severamente en la elección de nucleófilos o bases: cualquier reactivo apreciablemente básico neutralizará rápidamente al ácido. Si está presente sólo un nucleófilo o una base débiles, la reacción tiende a seguir un mecanismo unimolecular, por la vía de carbocationes, con la probabilidad de alguna transposición. Como se verá en la sección 18.5, hay otro camino para convertir el —OH en un buen grupo saliente: es más elaborado que la protonación, pero presenta ciertas ventajas importantes.

18.4 Alcoholes como ácidos y bases

La primera vez que tratamos los alcoholes (Sec. 5.5), dijimos que eran bases, y de una fuerza similar a la del agua. Como el agua, también contienen oxígeno, y este oxígeno, con sus pares no compartidos, los hace básicos. Hemos visto muchas veces que su basicidad tiene un papel central en la determinación de su comportamiento químico, como sustratos y como reactivos. Aceptan protones de ácidos para generar alcoholes protonados, protonación que les permite actuar como sustratos en la sustitución nucleofílica y en la eliminación —algo que no pueden hacer en la forma no protonada—. Aceptan protones de carbocationes, con lo que actúan como reactivos básicos para provocar una eliminación. Su basicidad también los hace nucleofílicos y capaces de causar sustitución en reacciones S_N2 netas, prestando ayuda nucleofílica a la formación de carbocationes o combinándose con carbocationes, una vez que éstos se han formado.

También hemos dicho que los alcoholes son ácidos, y de fuerza similar al agua. El hidrógeno está ligado al muy electronegativo elemento oxígeno. La polaridad del enlace O—H facilita la separación de un protón relativamente positivo; desde otro punto de vista, el oxígeno electronegativo acomoda muy bien la carga negativa de los electrones abandonados.

La acidez de los alcoholes se demuestra por su reacción con metales activos para liberar hidrógeno gaseoso y formar alcóxidos.

$$ROH + Na \longrightarrow \underset{\text{Un alcóxido de sodio}}{RO^-Na^+} + \tfrac{1}{2}H_2$$

¿Cuál es la acidez de los alcoholes? Con la posible excepción del metanol, son ácidos algo más débiles que el agua,

$$\underset{\substack{\text{Base}\\\text{más fuerte}}}{RO^-Na^+} + \underset{\substack{\text{Acido}\\\text{más fuerte}}}{H{-}OH} \longrightarrow \underset{\substack{\text{Base}\\\text{más débil}}}{Na^+OH^-} + \underset{\substack{\text{Acido}\\\text{más débil}}}{RO{-}H}$$

pero más fuertes que el acetileno

$$\underset{\text{Base más fuerte}}{HC{\equiv}C^-Na^+} + \underset{\text{Acido más fuerte}}{RO{-}H} \longrightarrow \underset{\text{Base más débil}}{RO^-Na^+} + \underset{\text{Acido más débil}}{HC{\equiv}C{-}H}$$

y que el amoniaco

$$\underset{\text{Base más fuerte}}{H_2N^-Na^+} + \underset{\text{Acido más fuerte}}{RO{-}H} \longrightarrow \underset{\text{Base más débil}}{RO^-Na^+} + \underset{\text{Acido más débil}}{H_2N{-}H}$$

Al igual que el agua y amoniaco, los alcoholes son ácidos muchísimo más fuertes que los alcanos, a los que desplazan con facilidad de sus «sales»: por ejemplo, de reactivos de Grignard.

$$\underset{\text{Acido más fuerte}}{ROH} + R'MgX \longrightarrow \underset{\text{Acido más débil}}{R'H} + Mg(OR)X$$

Lo mismo que antes, la acidez relativa se determina por el método de desplazamiento (Sec. 11.11). Así, podemos aumentar las series de acidez y basicidad como sigue:

Acideces relativas: $H_2O > ROH > HC{\equiv}CH > NH_3 > RH$

Basicidades relativas: $OH^- < OR^- < HC{\equiv}C^- < NH_2^- < R^-$

Observemos más de cerca las acideces relativas de los alcoholes y del agua. La diferencia entre un alcohol y el agua es, por supuesto, el grupo alquilo. Este no sólo hace menos ácido al alcohol que al agua, sino que cuanto más *voluminoso* sea el grupo alquilo, menos ácido será el alcohol; el metanol es el ácido más fuerte, y los alcoholes terciarios, los más débiles. Este efecto debilitante de la acidez de los alcoholes no es polar, como se creyó en tiempos en el que la liberación de electrones restaría estabilidad al anión convirtiéndolo en una base más fuerte. En fase gaseosa, se invierten las acideces relativas de los diversos alcoholes, y las de los alcoholes y el agua; evidentemente, los grupos alquilo, fácilmente polarizables, ayudan a acomodar la carga negativa, lo mismo que hacen con la carga positiva en carbocationes (Sec. 5.21). Los alcoholes *son* ácidos más débiles que el agua *en solución* —donde lo que normalmente interesa es la acidez—, siendo éste un efecto de solvatación; un grupo voluminoso interfiere con las interacciones ion-dipolo que estabilizan al anión.

Puesto que un alcohol es un ácido más débil que el agua, no puede prepararse un alcóxido mediante la reacción entre el alcohol y el hidróxido de sodio, sino por reacción del alcohol con el metal activo.

Los alcóxidos son reactivos muy útiles. Son bases poderosas —más fuertes que el hidróxido— y mediante la variación del grupo alquilo se puede variar su grado de basicidad, sus necesidades estéricas y sus propiedades de solubilidad. Como nucleófilos, se pueden utilizar para introducir el grupo alcóxido en moléculas. Ya hemos utilizado los alcóxidos como bases y como nucleófilos, y seguiremos encontrándolos durante todo el estudio de química orgánica.

18.5 Formación de sulfonatos de alquilo

Los cloruros de sulfonilo (cloruros de ácidos sulfónicos) se preparan por la reacción del pentacloruro de fósforo o cloruro de tionilo con ácidos sulfúricos o sus sales:

$$ArSO_2OH + PCl_5 \xrightarrow{\text{calor}} ArSO_2Cl + POCl_3 + HCl$$

(o $ArSO_3Na$) — Un cloruro de sulfonilo — (o NaCl)

Los alcoholes reaccionan con estos cloruros de sulfonilo para formar ésteres, *sulfonatos de alquilo*:

$$ArSO_2Cl + ROH \xrightarrow[\text{o piridina}]{OH^- \text{ acuoso}} ArSO_2OR + Cl^- + H_2O$$

Un sulfonato de alquilo

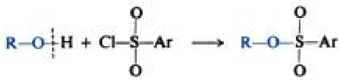
Ya hemos visto (Secs. 5.9 y 7.12) que la débil basicidad del anión sulfonato, $ArSO_3^-$, lo convierte en un buen grupo saliente, por lo que los sulfonatos de alquilo sufren sustitución nucleofílica y eliminación muy similar a los halogenuros de alquilo.

En reacciones cuya estequiometria es importante, los sulfonatos de alquilo no tienen mucha ventaja sobre los halogenuros de alquilo, y ésta se debe más a la *preparación* de los sulfonatos que a sus reacciones. Tanto si se usa un halogenuro de alquilo como un sulfonato, o si se somete a sustitución o eliminación, es casi seguro que el punto de partida para el estudio es el alcohol; el sulfonato *tiene* que prepararse a partir de un alcohol, y en el caso del halogenuro, casi siempre. Toda resolución o toda separación de diastereómeros, se realiza en la etapa del alcohol, que entonces se convierte en el halogenuro o sulfonato, se efectúa la reacción bajo estudio y se examinan los productos.

Ahora bien, toda preparación de un halogenuro a partir de un alcohol implica la ruptura de un enlace carbono-oxígeno, de ahí que vaya acompañada de la probabilidad de

$$-\overset{|}{\underset{|}{C}}-O-H \xrightarrow{HX \text{ o } PX_3} -\overset{|}{\underset{|}{C}}-X$$

inversión estereoquímica o de racemización. En cambio, la preparación de un sulfonato no implica la ruptura del enlace carbono-oxígeno, por lo que procede con retención completa; cuando se realiza una reacción con este sulfonato, sabemos exactamente lo que estamos iniciando.



Como camino para transformar el grupo —OH de un alcohol en un buen grupo saliente, la conversión en sulfonatos es prácticamente ideal. No alteramos la estereoquímica del grupo alquilo. Se puede modificar la estructura del grupo sulfonato y variar así su capacidad de salir en un intervalo amplísimo (véase Sec. 10.19). Aunque la protonación de alcoholes también genera un buen grupo saliente, limita la elección de reactivos a aquellos compatibles con un medio ácido, pero podemos hacer reaccionar estos sulfonatos de alquilo casi con cualquier nucleófilo o base que utilicemos.

18.6 Oxidación de alcoholes

La oxidación de un alcohol implica la pérdida de uno o más hidrógenos (*hidrógenos α*) del carbono que tiene el grupo —OH. El tipo de producto que se genera depende del número de estos hidrógenos α que contiene el alcohol, es decir, si es primario, secundario o terciario.

Un **alcohol primario** contiene dos hidrógenos α, de modo que puede perder uno de ellos para dar un *aldehído*,

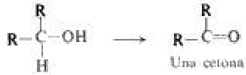


o ambos, para formar un *ácido carboxílico*.



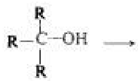
(En condiciones apropiadas, veremos que el propio aldehído puede oxidarse a ácido carboxílico.)

Un **alcohol secundario** puede perder su único hidrógeno α para transformarse en una *cetona*.



Un alcohol 2° Una cetona

Un **alcohol terciario** no tiene hidrógenos α, de modo que *no es oxidado.* (No obstante, un agente ácido puede deshidratarlo a un alqueno y oxidar luego *éste*.)



no hay oxidación

Un alcohol 3°

Ya hemos explicado estos productos de oxidación —aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos—, y debemos reconocerlos por sus estructuras, aunque aún no hayamos tratado gran parte de su química. Son compuestos importantes, y su preparación por la oxidación de alcoholes es de gran valor en la síntesis orgánica (Secs. 18.7 y 18.8).

El número de agentes oxidantes disponible para el químico orgánico está creciendo con enorme rapidez. Al igual que con todos los métodos sintéticos, el interés se centra en el desarrollo de reactivos altamente *selectivos* que operen sólo sobre un grupo funcional de una molécula compleja, sin afectar a otros grupos funcionales que pudieran estar presentes. De los numerosos reactivos que se pueden utilizar para oxidar alcoholes, sólo podemos considerar los más comunes, aquellos que contienen Mn(VII) o Cr(VI). En la sección 8.22 hemos estudiado el manganeso heptavalente en la forma de permanganato de potasio, $KMnO_4$. También se utiliza mucho el cromo hexavalente, en particular el ácido crómico, en alguna forma elegida para la tarea que se desea desarrollar: ácido acuoso $K_2Cr_2O_7$, CrO_3 en ácido acético glacial, CrO_3 en piridina, etc.

La oxidación de alcoholes primarios a ácidos carboxílicos se suele realizar empleando permanganato de potasio. Se obtienen mejores rendimientos si se juntan el permanganato y el alcohol en un disolvente no polar utilizando la catálisis de transferencia de fase (véase Sección 6.7). Cuando se completa la reacción, se filtra una solución acuosa de la sal potásica soluble del ácido carboxílico para separarla del MnO_2, y el ácido se libera por adición de un ácido mineral más fuerte.

$$\underset{\text{Alcohol 1°}}{RCH_2OH} + \underset{\textit{Púrpura}}{KMnO_4} \longrightarrow \underset{\textit{Sol. en } H_2O}{RCOO^-K^+} + \underset{\textit{Pardo}}{MnO_2} + KOH$$

$$\downarrow H^+$$

RCOOH

Un ácido carboxílico
Insol. en H_2O

La oxidación de alcoholes a la etapa de aldehído o cetona se logra utilizando Cr(VI) en una de las formas descritas antes. La oxidación de alcoholes secundarios a cetonas suele ser sencilla.



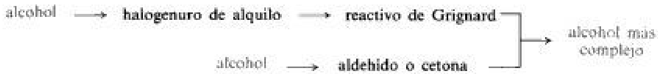
Dado que los aldehídos son susceptibles de mayor oxidación, la conversión de un alcohol primario en aldehído puede ser complicada. Uno de los mejores y más convenientes reactivos para este propósito es el clorocromato de piridinio ($C_5H_5NH^+CrO_3Cl^-$), que se obtiene por reacción entre ácido crómico y cloruro de piridinio (Sec. 35.11).

$$RCH_2OH \xrightarrow[\text{en } CH_2Cl_2]{C_5H_5NHCrO_3Cl} RCHO + Cr^{3+}$$

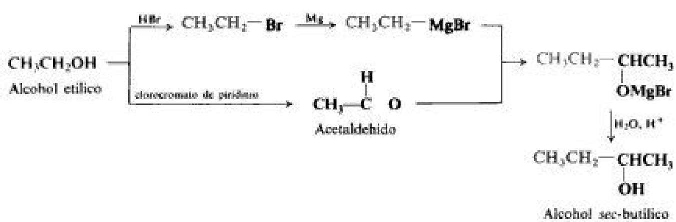
En relación con su análisis, estudiaremos dos reactivos que se utilizan para oxidar alcoholes de tipos especiales: (a) los *hipohalogenitos* (Sec. 18.9) y (b) el *ácido peryódico* (Sec. 18.10).

18.7 Síntesis de alcoholes

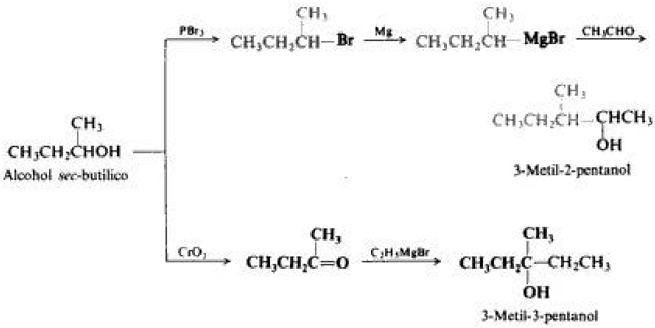
Partiremos de una visión más amplia de la síntesis de alcoholes complejos. Dijimos (Sección 17.14) que se suelen preparar por la síntesis de reactivos de Grignard con aldehídos o cetonas. En este capítulo se vio que los aldehídos y las cetonas, además de los halogenuros de alquilo a partir de los cuales se obtienen los reactivos de Grignard, se preparan frecuentemente con alcoholes. Asimismo, sabemos que los alcoholes simples se encuentran entre los productos de más fácil disponibilidad. Por consiguiente, tenemos a mano una vía de síntesis que nos lleva de los alcoholes sencillos a los más complicados.



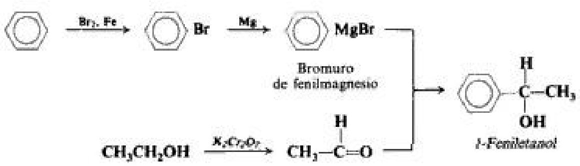
Como ejemplo sencillo, consideremos la conversión del alcohol etílico de dos carbonos en el alcohol *sec*-butílico de cuatro:



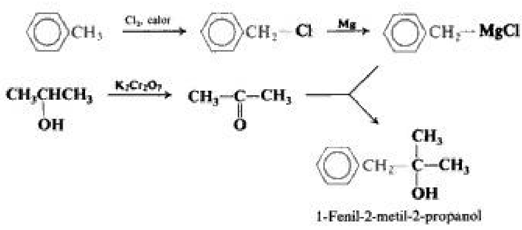
Con el alcohol *sec*-butílico así obtenido, podríamos preparar alcoholes aún más grandes:



Combinando lo estudiado sobre alcoholes con lo que sabemos sobre los alquilbencenos y la sustitución aromática, podemos ampliar las síntesis para incluir alcoholes aromáticos. Comenzando con el benceno, por ejemplo, podemos obtener 1-feniletanol,



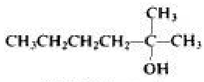
y comenzando con tolueno, 1-fenil-2-metil-2-propanol.



Dando por supuesto que conocemos la química de los pasos individuales, ¿cómo procederemos para planificar una vía hacia estos alcoholes más complejos? En casi toda síntesis orgánica lo mejor es **trabajar hacia atrás**, desde el compuesto deseado. Hay relativamente pocos caminos para preparar un alcohol complejo; también hay pocos caminos para lograr el reactivo de Grignard, el aldehído o la cetona, y así sucesivamente

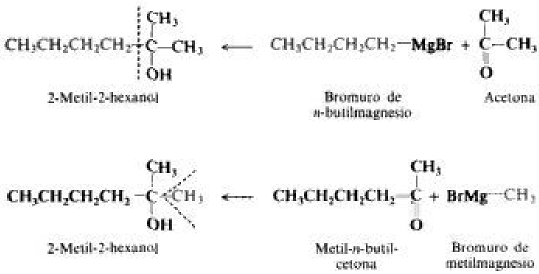
hasta llegar a las materias primas requeridas. Por otra parte, son tantas las reacciones diferentes que sufre un alcohol que, si comenzamos al revés, encontraremos un número desconcertante de posibilidades, de las que sólo unas pocas nos llevarían a la meta deseada.

Supóngase que disponemos de todos los alcoholes de cuatro carbonos o menos (lo cual es bastante razonable) y que nos interesa, por ejemplo, obtener 2-metil-2-hexanol. Escribamos la estructura de esta *molécula objetivo* y veamos qué se necesita para sintetizarla.

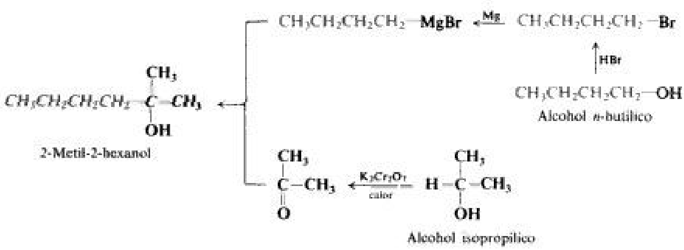


2-Metil-2-hexanol

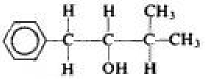
Puesto que es un alcohol terciario, debemos usar un reactivo de Grignard y una cetona. Pero, ¿cuál es el reactivo de Grignard? ¿Cuál es la cetona? Empleando la metodología anterior (Sec. 17.16), observamos que hay dos posibilidades:



De estas dos posibilidades, debemos escoger la que emplea el reactivo de Grignard de cuatro carbonos y la cetona de tres; ahora bien, ¿cómo se preparan *estos* compuestos? El reactivo de Grignard sólo se puede obtener a partir del correspondiente halogenuro de alquilo, el bromuro de *n*-butilo, que a su vez, seguramente se prepara a partir de un alcohol, el *n*-butílico. La cetona requiere, claro está, alcohol isopropílico. Al reunir ahora la síntesis completa obtenemos la secuencia siguiente:

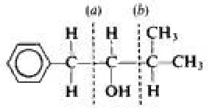


Consideremos que, además de los alcoholes de cuatro o menos carbonos, disponemos de benceno y tolueno, otra suposición razonable, y queremos obtener 1-fenil-3-metil-2-butanol. De nuevo, escribimos la estructura del alcohol y trabajamos hacia atrás hasta llegar a las materias primas iniciales. Para hacer un alcohol secundario, utilizamos un reactivo de

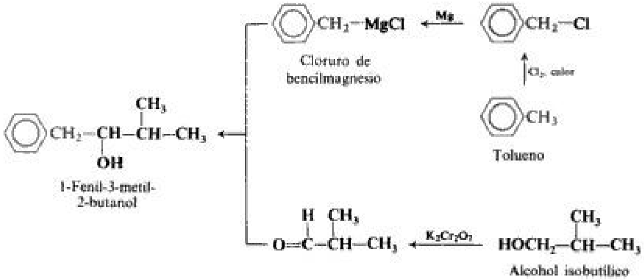


1-Fenil-3-metil-2-butanol

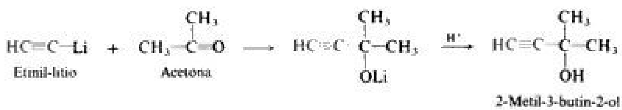
Grignard y un aldehído y, como es usual, hay dos alternativas: podemos suponer que la molécula se forma al juntar (*a*) C-1 y C-2 o (*b*) C-2 y C-3. De las dos posibilidades seleccionamos la primera puesto que requiere un compuesto que tiene solamente un carbono

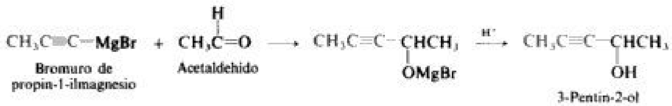


unido al anillo bencénico, que está disponible en el tolueno. Por consiguiente, necesitamos un aldehído con cuatro carbonos y cloruro de bencilmagnesio. El aldehído puede obtenerse a partir de alcohol isobutílico, mientras que el cloruro de bencilmagnesio se obtiene del cloruro de bencilo, que, a su vez, se obtiene de la cloración del tolueno por radicales libres. La síntesis está completa:



Nuestra síntesis básica se puede variar aún más. Al igual que sus contrapartes alquílicas y arílicas, tanto los acetiluros de litio como los reactivos de alquinil Grignard se pueden añadir a aldehídos y cetonas para formar alcoholes. Por ejemplo:





Hemos formado así compuestos que no sólo contienen —OH, sino también un *segundo* grupo muy reactivo, el triple enlace carbono-carbono. Como ya hemos visto (Sec. 11.13), el triple enlace puede convertirse, con un alto grado de estereoselectividad, en un doble enlace, sobre el cual pueden ocurrir varias reacciones de adición, también muy estereoselectivas, para producir una gran variedad de productos, cada uno de los cuales también contiene el grupo —OH.

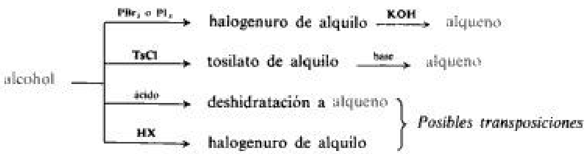
Ahora que sabemos cómo obtener alcoholes complejos desde los simples, ¿qué podemos hacer con ellos?

18.8 Síntesis con empleo de alcoholes

Los alcoholes que hemos aprendido a sintetizar pueden convertirse en otros tipos de compuestos con el mismo esqueleto carbonado; de alcoholes complejos obtenemos aldehidos, cetonas, ácidos, halogenuros, alquenos, alquinos, alcanos, etc.

Los halogenuros de alquilo se obtienen de los alcoholes, empleando halogenuros de hidrógeno o de fósforo, prefiriéndose a menudo estos últimos, porque tienden menos a las transposiciones (Sec. 5.25).

Los alquenos se preparan a partir de alcoholes mediante deshidratación directa, o por deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo intermediarios; para evitar transposiciones, se suele elegir la segunda posibilidad, a pesar de que ese camino implica una etapa adicional. A veces, es mejor emplear la eliminación a partir de sulfonatos de alquilo.



Vimos que la mejor manera de preparar alcanos (Sec. 3.15) es por hidrogenación de los alquenos correspondientes, de modo que ahora disponemos de un camino para llegar de alcoholes complejos a alcanos complejos.

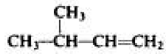
Los aldehidos y cetonas complejos se obtienen por oxidación de los alcoholes correspondientes. Por reacción con reactivos de Grignard, estos aldehidos y cetonas pueden convertirse en alcoholes aún más complejos, y así sucesivamente.

Si nuestro Crusoe químico de la sección 17.1 dispusiera del tiempo suficiente, de los reactivos inorgánicos necesarios y del etanol como único alcohol, podría sintetizar todos los compuestos alifáticos conocidos, incluidos los aromáticos.

Al planificar la síntesis de estos otros compuestos, nuevamente aplicamos el sistema de trabajar hacia atrás. Tratamos de limitar la síntesis al menor número de pasos posible, pero sin sacrificar la pureza a cambio de tiempo dedicado; por ejemplo, donde es posible que se

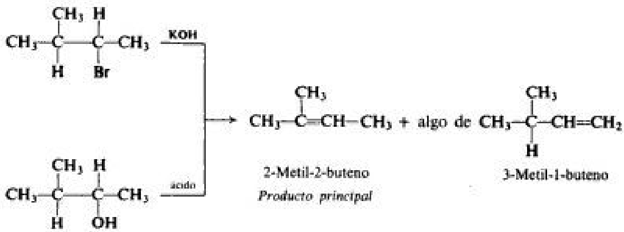
produzca una transposición, preparamos un alqueno en dos pasos por medio de un halogenuro o un sulfonato, en vez de por el paso único de la deshidratación.

Suponiendo nuevamente que disponemos de benceno, tolueno y alcoholes de cuatro carbonos o menos, desarrollemos como objetivo la preparación del 3-metil-1-buteno. Podría obtenerse por deshidrohalogenación de un halogenuro de alquilo de igual esqueleto carbona-

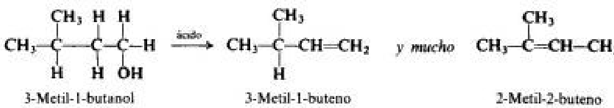


3-Metil-1-buteno

do o por deshidratación de un alcohol. Si el halógeno o el grupo hidroxilo estuvieran unidos al C-2, obtendríamos algo del producto deseado, pero mucho más de su isómero, el 2-metil-2-buteno:



Por consiguiente, seleccionaríamos el compuesto con el grupo funcional unido al C-1. Aun así, si empleáramos el alcohol, habría una extensa transposición para obtener nuevamente 2-metil-2-buteno más estable:



Sólo la deshidrohalogenación de 1-bromo-3-metilbutano daría el producto deseado en forma pura:

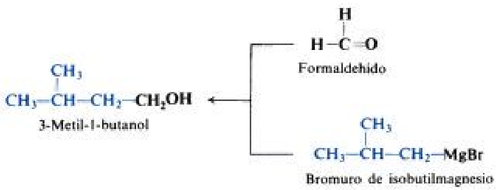


¿Cómo preparamos el halogenuro de alquilo correspondiente? No por bromación de un alcano, pues aunque pudiéramos preparar el alcano adecuado de alguna forma, la bromación se produciría casi enteramente en la posición terciaria para dar el producto equivocado. (La cloración daría el cloruro adecuado, pero como componente menor de una gran mezcla.) Por tanto, prepararíamos el halogenuro en la forma usual, desde el alcohol correspondiente, en este caso el 3-metil-1-butanol. Al ser éste un alcohol primario (sin ramificaciones cercanas al

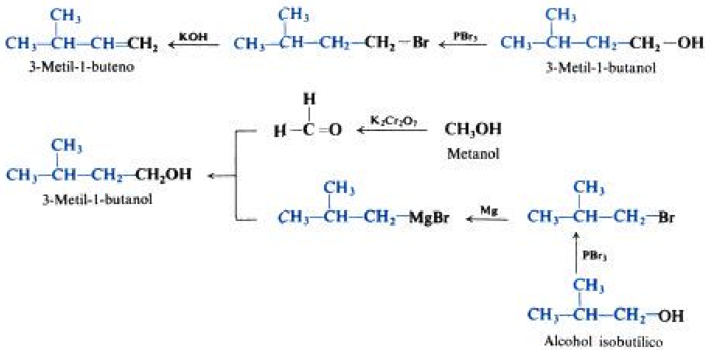
grupo —OH) y no formarse el halogenuro mediante un carbocatión, las transposiciones son poco probables. Podríamos utilizar, entonces, bromuro de hidrógeno o PBr_3.



¿Cómo obtener ahora 3-metil-1-butanol? Se trata de un alcohol primario que contiene un carbono más que el más pesado de los alcoholes disponibles, por lo que usamos la reacción de un reactivo de Grignard con formaldehído. El reactivo de Grignard que se necesita es el bromuro de isobutilmagnesio, que se puede preparar con bromuro de isobutilo, y éste, a su vez, con alcohol isobutílico. El formaldehído se hace por oxidación de metanol.



La secuencia completa, de la cual puede esperarse obtener 3-metil-1-buteno bastante puro, es:



18.9 Análisis de alcoholes. Caracterización. Prueba del yodoformo

Los alcoholes se disuelven en ácido sulfúrico concentrado, propiedad que comparten con alquenos, aminas, prácticamente todos los compuestos que contienen oxígeno y con los compuestos que se sulfonan fácilmente. (Al igual que otros compuestos oxigenados, los alcoholes forman sales de oxonio, que se disuelven en el ácido sulfúrico muy polar.)

Los alcoholes no son oxidados por el permanganato frío, diluido y neutro (los alcoholes primarios y secundarios, evidentemente, son oxidados por el permanganato en condiciones más vigorosas). Sin embargo, hemos dicho (Sec. 8.24) que los alcoholes a menudo contienen impurezas que *son* oxidadas en estas condiciones, lo que la prueba del permanganato debe ser interpretada con cierta cautela.

Los alcoholes no decoloran la solución de bromo en tetracloruro de carbono, propiedad que permite distinguirlos de alquenos y alquinos.

Además, los alcoholes se pueden diferenciar de alquenos y alquinos —y de casi todos los demás tipos de compuestos— por la oxidación con anhídrido crómico, CrO_3, en ácido sulfúrico acuoso: en *dos segundos*, la solución transparente anaranjada se vuelve azul verdosa y opaca.

$$\underset{1^\circ \text{ ó } 2^\circ}{ROH} + \underset{\substack{\textit{Transparente} \\ \textit{anaranjada}}}{HCrO_4^-} \longrightarrow \textit{azul verdosa opaca}$$

Los alcoholes terciarios no dan esta prueba. Los aldehidos sí la dan, pero se pueden diferenciar fácilmente con otros ensayos (Sec. 21.15).

La reacción de los alcoholes son sodio metálico, produciendo hidrógeno gaseoso, sirve para caracterizarlos; sin embargo, es evidente que cualquier compuesto *húmedo* hará lo mismo, hasta haber consumido el agua.

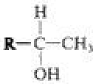
A menudo se detecta la presencia del grupo —OH en una molécula por la formación de un éster después del tratamiento con un cloruro o anhídrido de ácido (Sec. 23.16). Algunos ésteres tienen olores dulces, otros son sólidos con puntos de fusión muy definidos, por lo que pueden emplearse para fines de identificación. (Si se determinan las fórmulas moleculares de los materiales originales y de los productos, es posible calcular *cuántos* grupos —OH hay presentes.)

basa en la diferencia de reactividad de los tres tipos con los halogenuros de hidrógeno (Sección 5.25). Los alcoholes (de no más de seis carbonos) son solubles en el *reactivo de Lucas,* que es una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y cloruro de cinc. (¿Por qué son más solubles en esta mezcla que en agua?) Los cloruros de alquilo correspondientes son insolubles. La formación de un cloruro, a partir de alcohol, se manifiesta por la turbiedad que aparece cuando se separa el cloruro de la solución; en consecuencia, el tiempo que transcurra hasta la aparición de la turbiedad es una medida de la reactividad del alcohol.

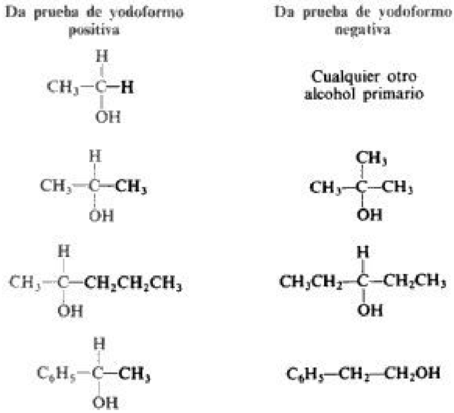
Un alcohol terciario reacciona de inmediato con el reactivo de Lucas, mientras que uno secundario reacciona en cinco minutos; a temperatura ambiente, un alcohol primario no reacciona de forma apreciable. El alcohol alílico reacciona tan velozmente como los alcoholes terciarios con el reactivo de Lucas; sin embargo, el cloruro de alilo es soluble en el reactivo. (¿Por qué?)

La **prueba del yodoformo** indica si un alcohol contiene o no una unidad estructural

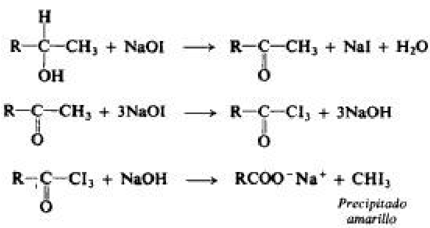
determinada. Se trata de alcohol con yodo e hidróxido de sodio (hipoyodito de sodio, NaOI); un alcohol de estructura


donde R *es* H *o un grupo alquilo o arilo*

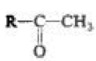
da un precipitado amarillo de yodoformo (CHI_3, p.f. 119 °C). Por ejemplo:



La reacción comprende oxidación, halogenación y degradación.



Como es de suponer a partir de las ecuaciones, un compuesto de estructura

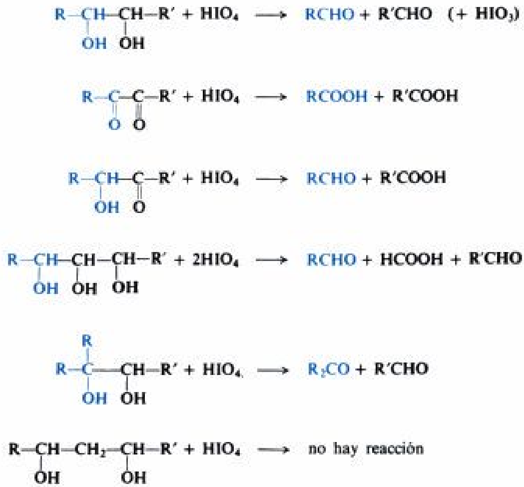

donde R *es* H *o un grupo alquilo o arilo*

también da una prueba positiva (Sec. 21.15).

En ciertos casos especiales, esta reacción no se emplea como ensayo, sino para sintetizar ácidos carboxílicos, RCOOH. Aquí probablemente se utilizaría hipobromito, o hipoclorito, que es más barato.

18.10 Análisis de 1,2-dioles. Oxidación con ácido peryódico

Los compuestos que contienen dos o más grupos —OH u ═O unidos a carbonos *adyacentes*, sufren una oxidación con ruptura de enlaces carbono-carbono, al ser tratados con ácido peryódico, HIO_4. Ejemplos:



Esta oxidación es particularmente útil en la determinación de estructuras. Cualitativamente, la oxidación por ácido peryódico se indica por la formación de un precipitado blanco ($AgIO_3$) al agregar nitrato de plata. Como generalmente la reacción es cuantitativa, la naturaleza y las cantidades de productos formados, y la cantidad de ácido peryódico consumido, proporcionan información valiosa.

18.11 Análisis espectroscópico de alcoholes

Infrarrojo. En el espectro infrarrojo de un alcohol con puentes de hidrógeno —el tipo más usual—, la característica más sobresaliente es una banda intensa y ancha en la región de 3200-3600 cm^{-1}, que se debe al alargamiento O—H (véase Fig. 18.1).

Alargamiento O—H, *intensa, ancha*

Alcoholes, ROH (o fenoles, ArOH) 3200-3600 cm^{-1}

(Un alcohol monómetro da una banda intensa y variable en 3610-3640 cm^{-1}.)

Otra banda ancha e intensa, debida al alargamiento C—O, aparece en la región de 1000-1200 cm^{-1}, dependiendo la frecuencia exacta de la naturaleza del alcohol:

Alargamiento C—O, *intensa, ancha*

ROH 1°	alrededor de 1050 cm^{-1}	ROH 3°	alrededor de 1150 cm^{-1}
ROH 2°	alrededor de 1100 cm^{-1}	ArOH	alrededor de 1230 cm^{-1}

(Compárense las ubicaciones de esta banda en los espectros de la Fig. 18.1.)

Los fenoles (ArOH) también presentan estas dos bandas, pero el alargamiento C—O aparece a frecuencias algo más elevadas. Los éteres presentan alargamiento C—O, pero la banda O—H está ausente. Acidos carboxílicos y ésteres presentan alargamiento C—O, pero también absorben en las frecuencias características del grupo carbonilo, C=O. (Para comparar ciertos compuestos oxigenados, véase Tabla 24.3, Sec. 24.25.)

RMN. La absorción por un protón hidroxílico (O—H) se desplaza hacia abajo cuando hay puentes de hidrógeno. El desplazamiento químico observado depende, por tanto, de la cantidad de esos puentes, que, a su vez, depende de la temperatura, concentración y naturaleza del disolvente (Sec. 17.5). Como resultado, la señal puede aparecer en cualquier parte del intervalo δ 1-5. Puede estar oculta por picos de protones alquílicos, aunque su presencia se suele delatar por la contabilización de protones.

Un protón hidroxílico suele originar un singulete en el espectro RMN: su señal no es desdoblada por protones cercanos y tampoco divide señales de éstos. El intercambio de protones entre dos moléculas (idénticas) de alcohol

$$R^*{-}O{-}H^* + R{-}O{-}H \rightleftharpoons R^*{-}O{-}H + R{-}O{-}H^*$$

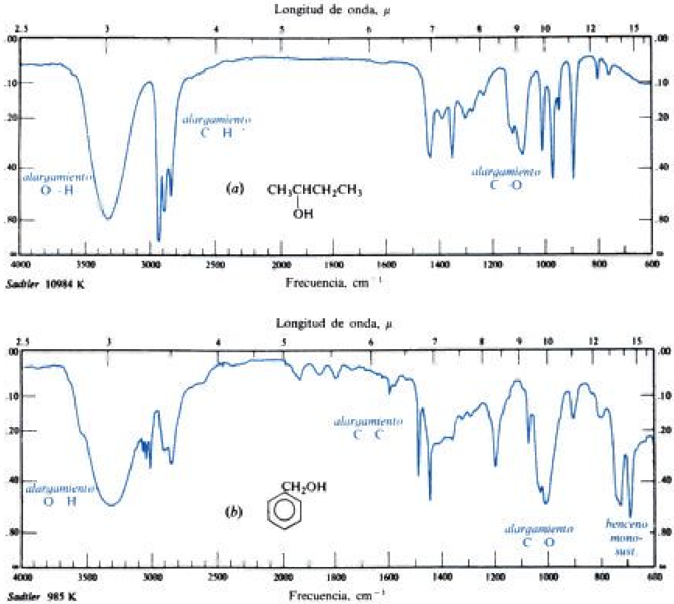


Fig. 18.1 Espectros infrarrojos de (*a*) alcohol *sec*-butílico y (*b*) alcohol bencílico.

es tan rápido que el protón —que pasa de unas moléculas a otras— no distingue a otros protones próximos en sus diversas combinaciones de alineamiento de espines, sólo aprecia un único alineamiento *promedio*.

El oxígeno de un alcohol ocasiona, probablemente por intermedio de su efecto inducti-

+50 ppm; efectos β de +7 a +10 ppm, y efectos γ de −2 a −6 ppm.

PROBLEMAS

1. Partiendo de los alcoholes pentílicos isómeros del problema 1(a) del capítulo 17, del (a) indique cuáles (de haberlos) darían una prueba del yodoformo positiva. (b) Describa cómo respondería cada uno de ellos al reactivo de Lucas. (c) Describa cómo responderían frente al anhídrido crómico. (d) Desarrolle todos los pasos de una posible síntesis de cada uno, partiendo de alcoholes de cuatro carbonos o menos, y empleando los reactivos inorgánicos necesarios.

2. Dé las estructuras y los nombres de los principales productos de la reacción (de haberlos) del ciclohexanol con:

(a) H_2SO_4 concentrado, frío
(b) H_2SO_4, calor
(c) $KMnO_4$ frío, diluido
(d) CrO_3, H_2SO_4
(e) Br_2/CCl_4
(f) HBr concentrado, acuoso
(g) $P + I_2$
(h) Na
(i) CH_3COOH, H^+
(j) H_2, Ni
(k) CH_3MgBr
(l) NaOH(ac)
(m) producto (f) + Mg
(n) producto (m) + producto (d)
(o) producto (b) + $KMnO_4$ frío, alcal.
(p) producto (b) + Br_2/CCl_4
(q) producto (b) + C_6H_6, HF
(r) producto (b) + H_2, Ni
(s) producto (q) + HNO_3/H_2SO_4
(t) producto (b) + *N*-bromosuccinimida
(u) producto (b) + $CHCl_3$ + *t*-BuOK
(v) producto (d) + C_6H_5MgBr
(w) cloruro de tosilo, OH^-
(x) producto (w) + *t*-BuOK

3. Desarrolle todos los pasos de una posible síntesis de laboratorio para cada uno de los siguientes compuestos, desde el alcohol *n*-butílico, empleando los reactivos inorgánicos necesarios. Siga las instrucciones generales indicadas en el capítulo 5, problemas.

(a) bromuro de *n*-butilo
(b) 1-buteno
(c) bisulfato de *n*-butilo
(d) *n*-butóxido de potasio
(e) *n*-butiraldehído, $CH_3CH_2CH_2CHO$
(f) ácido *n*-butírico, $CH_3CH_2CH_2COOH$
(g) *n*-butano
(h) 1,2-dibromobutano
(i) 1-cloro-2-butanol
(j) 1-butino
(k) etilciclopropano
(l) 1,2-butanodiol
(m) *n*-octano
(n) 3-octino
(o) *cis*-3-octeno
(p) *trans*-3-octeno
(q) 4-octanol
(r) 4-octanona, $CH_3CH_2CH_2CH_2C(=O)CH_2CH_2CH_3$
(s) 5-(*n*-propil)-5-nonanol
(t) *n*-butirato de *n*-butilo, $CH_3CH_2CH_2C(=O)-OCH_2CH_2CH_2CH_3$

4. Dé las estructuras y nombres (donde sea posible) de los principales productos orgánicos de las reacciones siguientes:

(a) alcohol bencílico + Mg
(b) alcohol isobutílico + C_6H_5COOH + H^+
(c) bromuro de etileno + NaOH(ac), exceso
(d) alcohol *n*-butílico + H_2, Pt
(e) alcohol crotílico ($CH_3CH{=}CHCH_2OH$) + Br_2/H_2O
(f) CH_3OH + C_2H_5MgBr
(g) bromuro de *p*-bromobencilo
(h) alcohol *t*-butílico + C_6H_6 + H_2SO_4

5. En los últimos años, en Gran Bretaña fueron detenidos (cortésmente) miles de automovilistas e invitados a soplar en un analizador de la respiración, que consiste en un tubo de vidrio con silicagel impregnado de ciertos reactivos químicos, que conduce a una bolsa plástica. Si en más de la mitad del

tubo el color amarillo original se vuelve verde, el automovilita pierde la sonrisa y enrojece. ¿Cuáles son los reactivos que impregnan al gel de sílice? ¿Por qué se pone verde el tubo y enrojece el automovilista?

6. Disponga los alcoholes de cada conjunto por orden de reactividad hacia HBr acuoso:

(a) los alcoholes pentílicos isómeros del problema 1(a), del capítulo 17. (*Observación*: Puede ser necesario disponerlos en grupos de reactividad semejante.)
(b) 1-fenil-1-propanol, 3-fenil-1-propanol, 1-fenil-2-propanol
(c) alcohol bencílico, alcohol *p*-cianobencílico, alcohol *p*-hidroxibencílico
(d) 2-buten-1-ol, 3-buten-1-ol
(e) ciclopentilmetanol, 1-metilciclopentanol, *trans*-2-metilciclopentanol
(f) alcohol bencílico, difenilmetanol, metanol y trifenilmetanol

7. Desarrolle todos los pasos para una posible síntesis de laboratorio de cada uno de los siguientes compuestos, partiendo del ciclohexanol y de todos los reactivos alifáticos, aromáticos o inorgánicos necesarios.

(a) ciclohexanona ($C_6H_{10}O$)
(b) bromociclohexano
(c) 1-metilciclohexanol
(d) 1-metilciclohexeno
(e) *trans*-2-metilciclohexanol
(f) 1-ciclohexiletanol
(g) *trans*-1,2-dibromociclohexano
(h) ciclohexilmetanol
(i) 1-bromo-1-fenilciclohexano
(j) ácido ciclohexanocarboxílico
(k) ácido adípico, $HOOC(CH_2)_4COOH$
(l) norcarano (véase Sec. 5.8)

8. Desarrolle todos los pasos de una posible síntesis de laboratorio para cada uno de los siguientes compuestos, a partir de benceno, tolueno y alcoholes de cuatro carbonos o menos.

(a) 2,3-dimetil-2-butanol
(b) 2-fenil-2-propanol
(c) 2-fenilpropeno
(d) 2-metil-1-buteno
(e) isopentano
(f) 1,2-dibromo-2-metilbutano
(g) 3-hexanol
(h) 3-hexanona (I)
(i) 4-etil-4-heptanol
(j) 2-bromo-2-metilhexano
(k) metilacetileno
(l) *trans*-1,2-dimetilciclopropano
(m) 1-cloro-1-feniletano (cloruro de α-feniletilo)
(n) *sec*-butilbenceno
(o) isopropil metil cetona (II)
(p) 2-metilhexano
(q) bencil metil cetona (III)
(r) 2,2-dimetilhexano
(s) 2-bromo-1-fenilpropano
(t) 3-heptino
(u) propionato de etilo (IV)

$$CH_3CH_2CH_2\underset{\underset{\displaystyle O}{\|}}{C}CH_2CH_3 \qquad CH_3\underset{\underset{\displaystyle O}{\|}}{C}CH(CH_3)_2$$

I II

$$C_6H_5CH_2\underset{\underset{\displaystyle O}{\|}}{C}CH_3 \qquad CH_3CH_2\underset{\underset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}OCH_2CH_3$$

III IV

9. Los compuestos «marcados» con átomos isotópicos en diversas posiciones son útiles para determinar mecanismos de reacción y seguir el destino de sustancias en los sistemas biológicos. Desarrolle una síntesis posible para cada uno de los siguientes compuestos marcados, empleando $^{14}CH_3OH$ como fuente de ^{14}C, y D_2O como fuente de deuterio.

(a) 2-metil-1-propanol-1-^{14}C, $(CH_3)_2CH^{14}CH_2OH$
(b) 2-metil-1-propanol-2-^{14}C, $(CH_3)_2{}^{14}CHCH_2OH$
(c) 2-metil-1-propanol-3-^{1}14C, $^{14}CH_3CH(CH_3)CH_2OH$
(d) propeno-1-^{14}C, $CH_3CH{=}^{14}CH_2$
(e) propeno-2-^{14}C, $CH_3{}^{14}CH{=}CH_2$
(f) propeno-3-^{14}C, $^{14}CH_3CH{=}CH_2$
(g) C_6H_5D
(h) $CH_3CH_2CHD^{14}CH_3$

10. Cuando se trata el *trans*-2-metilciclopentanol con cloruro de tosilo, y el producto, con *t*-butóxido de potasio, se obtiene un solo alqueno, 3-metilciclopenteno. (a) ¿Cuál es la estereoquímica de esta reacción? (b) Este es el paso final de una vía general de síntesis hacia el 3-alquilciclopentenos a partir de la ciclopentanona. Desarrolle todos los pasos de esta vía, eligiendo cuidadosamente sus

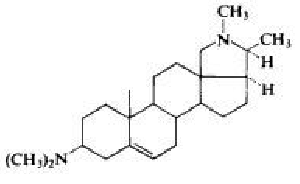


reactivos para cada paso. (c) ¿Qué ventaja tiene esta secuencia sobre una análoga que implica un halogenuro intermediario en lugar de un tosilato?

11. Usando todo reactivo orgánico o inorgánico necesario, indique todos los pasos para la conversión de:

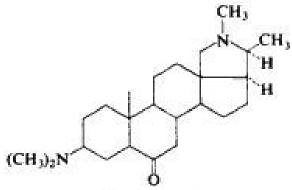
(a) androst-9(11)-eno (Cap. 17, Problema 8) en el derivado 11-cetónico saturado.

(b)



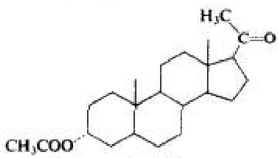
Conesina
(3β-dimetilaminocon-5-enina)
Un alcaloide

en



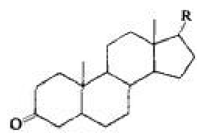
3β-Dimetilaminoconanin-6-ona

(c)



5α-Pregnan-3α-ol-20-ona
(éster acetato)

en



3-Colestanona

donde R $= -CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$

(*Indicación*: $CH_3COOCH_3 + H_2O \xrightarrow{OH^-,\ \text{calor}} CH_3COO^- + CH_3OH$.)

12. Asigne estructuras a los compuestos A hasta HH.

(a) etileno + Cl_2(ac) $\longrightarrow$ A (C_2H_5OCl)
  A + $NaHCO_3$(ac) $\longrightarrow$ B ($C_2H_6O_2$)
(b) etileno + Cl_2(ac) $\longrightarrow$ A (C_2H_5OCl)
  A + HNO_3 $\longrightarrow$ C ($C_2H_3O_2Cl$)
  C + H_2O $\longrightarrow$ D ($C_2H_4O_3$)
(c) E + 6HIO_4 $\longrightarrow$ 6HCOOH
(d) F ($C_{18}H_{34}O_2$) + HCO_2OH $\longrightarrow$ G ($C_{18}H_{36}O_4$)
  G + HIO_4 $\longrightarrow$ $CH_3(CH_2)_7CHO + OHC(CH_2)_7COOH$
(e) alcohol alílico + Br_2/CCl_4 $\longrightarrow$ H ($C_3H_6OBr_2$)
  H + HNO_3 $\longrightarrow$ I ($C_3H_4O_2Br_2$)
  I + Zn $\longrightarrow$ J ($C_3H_4O_2$)
(f) 1,2,3-tribromopropano + KOH(alc) $\longrightarrow$ K ($C_3H_4Br_2$)

$K + NaOH(ac) \longrightarrow L\ (C_3H_5OBr)$
$L + KOH(alc) \longrightarrow M\ (C_3H_4O)$

(g) 2,2-dicloropropano + $NaOH(ac) \longrightarrow [N\ (C_3H_8O_2)] \longrightarrow O\ (C_3H_6O)$

(h) propino + $Cl_2(ac) \longrightarrow [P\ (C_3H_6O_2Cl_2)] \longrightarrow Q\ (C_3H_4OCl_2)$
$Q + Cl_2(ac) \longrightarrow R\ (C_3H_3OCl_3)$
$R + NaOH(ac) \longrightarrow CHCl_3 + S\ (C_2H_3O_2Na)$

(i) ciclohexeno $+ KMnO_4 \longrightarrow T\ (C_6H_{12}O_2)$
$T + CH_3COOH, H^+ \longrightarrow U\ (C_{10}H_{16}O_4)$

(j) $V\ (C_3H_8O_3) + CH_3COOH, H^+ \longrightarrow W\ (C_9H_{14}O_6)$

(k) ciclohexanol + $K_2Cr_2O_7, H^+ \longrightarrow X\ (C_6H_{10}O)$
$X + C_6H_5MgBr$, seguido de $H_2O \longrightarrow Y\ (C_{12}H_{16}O)$
Y + calor $\longrightarrow Z\ (C_{12}H_{24})$
$Z + KMnO_4/NaIO_4 \longrightarrow AA\ (C_{12}H_{14}O_3)$

(l) (*R*)-(+)-1-bromo-2,4-dimetilpentano + $Mg \longrightarrow$ BB
BB + $(CH_3)_2CHCH_2CHO$, luego $H_2O \longrightarrow$ CC $(C_{12}H_{26}O)$, *una mezcla*
CC + $CrO_3 \longrightarrow$ DD $(C_{12}H_{24}O)$
DD + CH_3MgBr, luego $H_2O \longrightarrow$ EE $(C_{13}H_{28}O)$, *una mezcla*
EE + I_2, calor $\longrightarrow$ FF $(C_{13}H_{26})$, *una mezcla*
FF + H_2, Ni $\longrightarrow$ GG $(C_{13}H_{28})$ + HH $(C_{13}H_{28})$
Opticamente activo *Opticamente inactivo*

13. Cuando se disuelve 1,4-hexadien-3-ol en H_2SO_4, se convierte completamente en 3,5-hexadien-2-ol. ¿Cómo se explica esto?

14. Cuando se disuelve 1,3,5,5-tetrametil-1,3-ciclohexadieno en H_2SO_4 concentrado y frío, la solución presenta un descenso del punto de congelación que corresponde a dos partículas por cada molécula de dieno disuelta. Al añadir agua a la solución, el dieno se regenera por completo. ¿Cómo se explican estas observaciones? ¿Qué está sucediendo y por qué?

15. El atrayente sexual de la polilla de penacho del abeto de Douglas se ha sintetizado de la siguiente manera:

1-heptino + $LiNH_2 \longrightarrow$ II $(C_7H_{11}Li)$
II + 1-cloro-3-bromopropano $\longrightarrow$ JJ $(C_{10}H_{17}Cl)$
JJ + Mg; luego n-$C_{10}H_{21}CHO$; luego $H^+ \longrightarrow$ KK $(C_{21}H_{40}O)$
KK + H_2, catalizador de Lindlar $\longrightarrow$ LL $(C_{21}H_{42}O)$
LL + $CrO_3 \longrightarrow$ atrayente sexual $(C_{21}H_{40}O)$

Dése la estructura del atrayente sexual y de todos los compuestos intermediarios.

16. El triciclopropilcarbinol (R_3COH, R = ciclopropilo) produce un espectro RMN complejo en la región δ 0.2-1.1 y es transparente en el ultravioleta cercano. Una solución del alcohol en H_2SO_4 concentrado tiene las propiedades siguientes:

(1) Un descenso del punto de congelación correspondiente a cuatro partículas por cada molécula disuelta;

(2) absorción ultravioleta intensa ($\lambda_{máx}$ 270 nm, $\epsilon_{máx}$ 22 000);

(3) un espectro RMN con un solo pico, singulete, δ 2.26.

Cuando se diluye y neutraliza la solución, se recupera el alcohol original.

(a) ¿Qué sustancia se genera en la solución de ácido sulfúrico? Indique cómo explica su formación cada uno de los hechos (1)-(3). ¿Cómo se explica la estabilidad evidente de esta sustancia? (*Indicación*: Véanse Secs. 12.9 y 15.17.)

(b) Una solución de 2-ciclopropil-2-propanol en ácido fuerte da el espectro RMN siguiente:
a singulete, δ 2.60, 3H; *b* singulete, δ 3.14, 3H; *c* multiplete, δ 3.5-4, 5 H
Una solución similar de 2-ciclopropil-1,1,1-trideuterio-2-propanol da un espectro análogo, excepto que *a* y *b* se reducen a la mitad de sus áreas originales.

¿Qué conclusión general puede sacarse sobre las ubicaciones relativas de los dos grupos metilo? ¿Puede sugerir una geometría específica para esta molécula que sea consistente no sólo con este espectro, sino también con la respuesta al apartado (a)? (*Indicación*: Utilice modelos.)

17. Describa ensayos químicos simples que sirvan para distinguir entre:

(a) alcohol *n*-butílico y *n*-octano
(b) alcohol *n*-butílico y 1-octeno
(c) alcohol *n*-butílico y bromuro de *n*-pentilo
(d) alcohol *n*-butílico y 3-buten-1-ol
(e) 3-buten-1-ol y 2-buten-1-ol
(f) 3-pentanol y 1-pentanol
(g) 3-pentanol y 2-pentanol
(h) 2-bromoetanol y alcohol *n*-butílico
(i) 1,2-propanodiol y 1,3-propanodiol
(j) alcohol *n*-butílico y alcohol *t*-pentílico

Describa lo que *haría* y *observaría*.

18. Identifique cada uno de los siguientes isómeros de fórmula $C_{20}H_{18}O$:

Isómero MM (p.f. 88 °C)

a singulete, δ 2.23, 1H; *b* doblete, δ 3.92, 1H, $J = 7$ Hz;
c doblete, δ 4.98, 1H, $J = 7$ Hz; *d* singulete, δ 6.81, 10H; *e* singulete, δ 6.99, 5H

Isómero NN (p.f. 88 °C)

a singulete, δ 2.14, 1H; *b* singulete, δ 3.55, 2H; *c* pico ancho, δ 7.25, 15H

¿Qué ensayo químico simple único puede diferenciar entre estos dos isómeros?

19. Proponga una estructura, o estructuras, que concuerde con cada uno de los espectros RMN protónica de la figura 18.2.

20. Proponga una estructura, o estructuras, que concuerde con cada uno de los espectros RMN protónica de la figura 18.3.

21. Proponga una estructura, o estructuras, que concuerde con cada uno de los espectros RMC de la figura 18.4.

22. Por hidrogenación, el compuesto OO(C_4H_8O) se convierte en PP($C_4H_{10}O$). A partir de sus espectros de infrarrojo (Fig. 18.5) dé las fórmulas estructurales de OO y PP.

23. Proponga una estructura, o estructuras, del compuesto QQ, cuyos espectros de infrarrojo y RMN protónica se presentan en las figuras 18.6 y 18.7.

24. Proponga una estructura, o estructuras, del compuesto RR, cuyos espectros RMC y RMN protónica se presentan en la figura 18.8.

25. El *geraniol*, $C_{10}H_{18}O$, un terpeno que se encuentra en el aceite de rosa, produce los espectros RMC y RMN protónica que se muestran en la figura 18.9. En el siguiente problema se proporcionan las pruebas químicas a partir de las cuales se puede deducir su estructura; sin embargo, antes de trabajar con ese problema, veamos cuánta información puede obtenerse únicamente de los espectros.

(a) Examine el espectro infrarrojo. ¿Es el geraniol alifático o aromático? ¿Qué grupo funcional está claramente presente? Analizando la fórmula molecular ¿qué otros agrupamientos pueden estar presentes en la molécula? ¿Confirma su presencia el espectro infrarrojo?

(b) Examine el espectro RMC. ¿Cuántas señales tiene? ¿Qué similitud tiene con el número de carbonos de la fórmula molecular? ¿Qué indica esto sobre la molécula de *geraniol*?

(c) Analice ahora la multiplicidad enlistada para las señales de RMC. ¿Cuántos hidrógenos están unidos a cada carbono? ¿Cuántos grupos metilo (de haberlos) se indican? ¿Cuántos grupos metileno? ¿Cuántos carbonos tienen unido sólo un hidrógeno? ¿Cuántos no tienen ninguno?

(d) Hasta este momento, ¿cuántos carbonos e hidrógenos pueden justificarse con el espectro RMC? ¿Qué átomos, de haberlos, faltan todavía? ¿Qué grupo funcional está probablemente presente? ¿Concuerda esto con lo observado en el espectro infrarrojo? De acuerdo con los valores δ, ¿qué carbono del espectro RMC está unido al grupo funcional? ¿Cuántos hidrógenos tiene dicho carbono?

(e) Las señales *g*, *h*, *i* y *j* del espectro RMC están alejadas de las otras seis. Examinando la fórmula molecular del geraniol, los valores δ y las conclusiones a las que se llegó por el espectro RMC, ¿es alifático o aromático? Si es aromático ¿cuántos anillos tiene? Si es alifático ¿cuántos dobles enlaces tiene (si los tiene)? ¿Tiene dobles enlaces carbono-oxígeno?

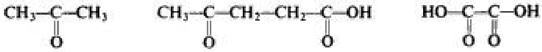
(f) En el espectro RMN protónica, asígnese el número de protones de cada señal basándose en la curva de integración. A partir de los valores de los desplazamientos químicos y recordando la información del infrarrojo, ¿qué tipo de protón produce cada señal?

(g) Después de agitar el geraniol con D_2O, desaparece el pico de RMN protónica de δ 3.32. ¿Por qué?

(h) Dibuje los agrupamientos probables de la molécula indicados en RMN protónica. ¿Cuántos grupos metilo tiene (si los tiene)? ¿Cuántos grupos metileno? ¿Cuántos protones vinílicos o alílicos? ¿Qué relación sugieren los valores de desplazamiento químico, desdoblamiento, etc., entre dichos agrupamientos?

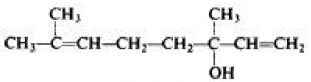
(i) Ahora, utilizando toda la información disponible, trate de unir las piezas y dibuje estructuras posibles para el geraniol. Teniendo en cuenta la fuente de geraniol, ¿hay alguna estructura más probable que otras?

26. El *genariol*, $C_{10}H_{18}O$, terpeno que se encuentra en el aceite de rosas, adiciona dos moles de bromo, para formar un tetrabromuro, $C_{10}H_{18}OBr_4$. Se puede oxidar a un aldehido, o a un ácido carboxílico, de 10 carbonos. Por oxidación vigorosa, el geraniol da:



(a) Recordando la regla isoprénica (Sec. 10.31), ¿cuál es la estructura más probable del geraniol? (b) El nerol (Cap. 12, Problema 26) puede convertirse en el mismo alcohol saturado que da el geraniol y proporciona los mismos productos de oxidación que el geraniol; sin embargo, tiene propiedades físicas diferentes. ¿Cuál es la relación estructural más probable entre geraniol y nerol? (c) El ácido sulfúrico convierte al geraniol en α-terpineol (Cap. 12, Problemas 26), al igual que al nerol, pero mucho más lentamente. Con esta base, ¿qué estructuras se podrían asignar el nerol y al geraniol? (*Indicación*: Utilícense modelos.)

27. Por tratamiento con HBr, el geraniol (problema anterior) y el *linalool* (del aceite de lavándula, bergamota, cilantro), dan el mismo bromuro, de fórmula $C_{10}H_{17}Br$. ¿Cómo explica este hecho?



Linalool

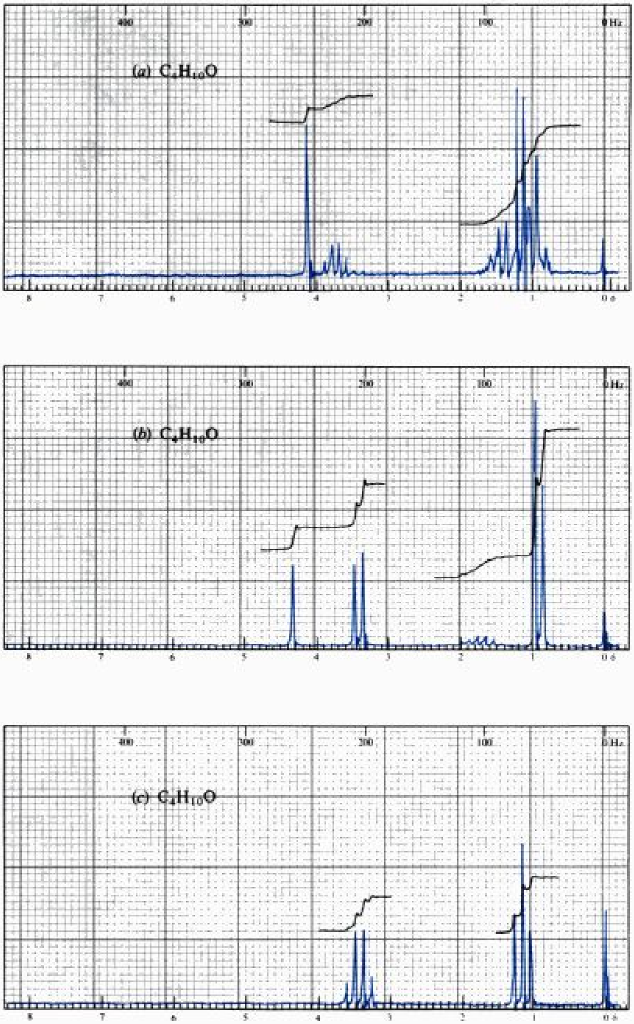


Fig. 18.2 Espectros RMN protónica para el problema 19.

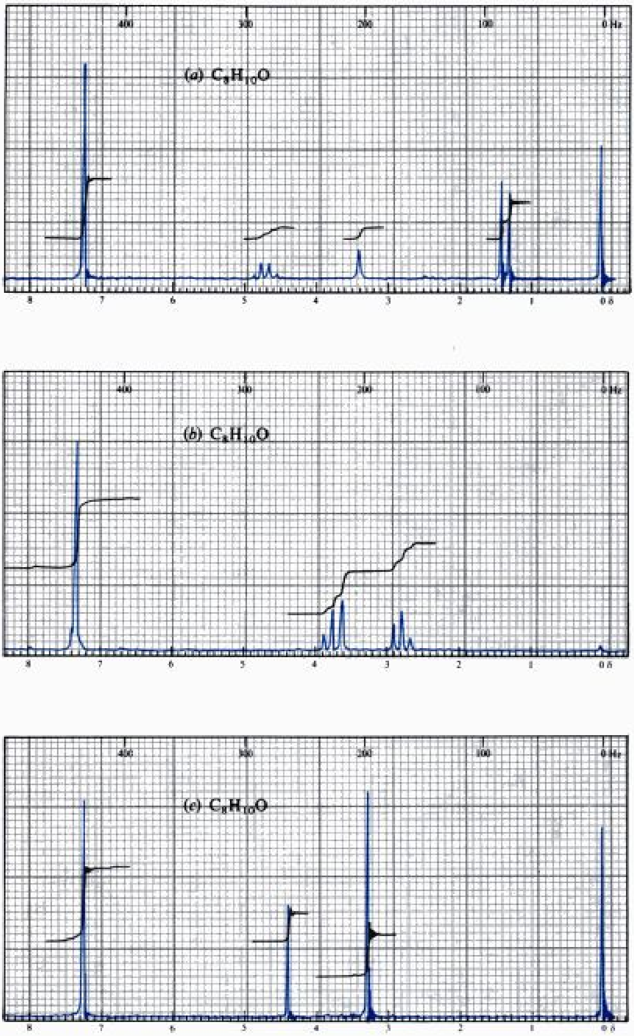
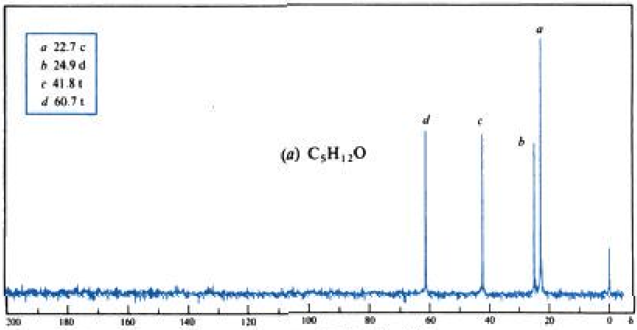
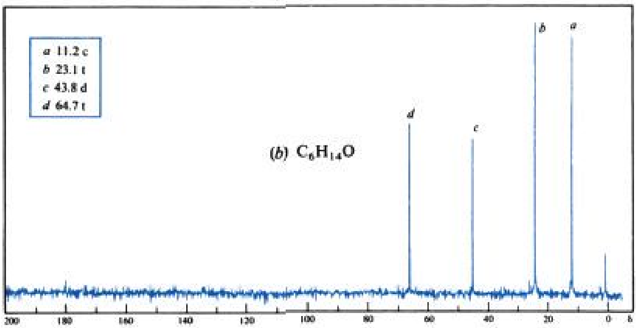


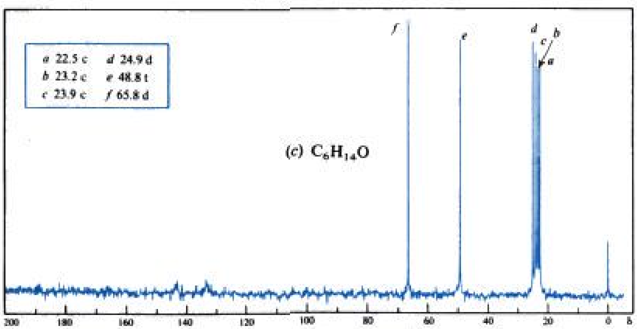
Fig. 18.3 Espectros RMN protónica para el problema 20.



Sadtler 135C © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad, Inc. (1976).

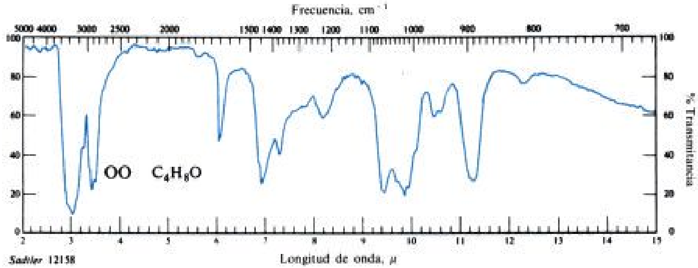


Sadtler 30C © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad, Inc. (1976).



Sadtler 15C © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad, Inc. (1976).

Fig. 18.4 Espectros RMC para el problema 21.



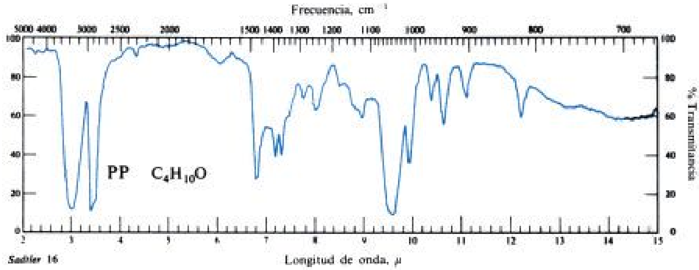


Fig. 18.5 Espectros infrarrojos para el problema 22.

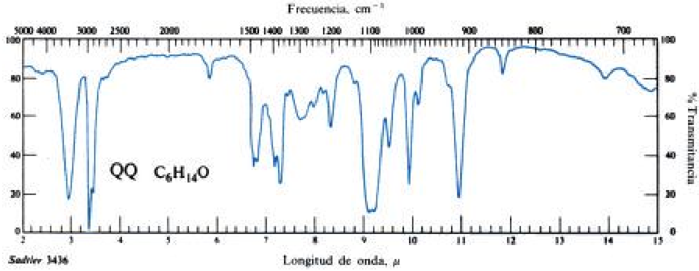


Fig. 18.6 Espectro infrarrojo para el problema 23.

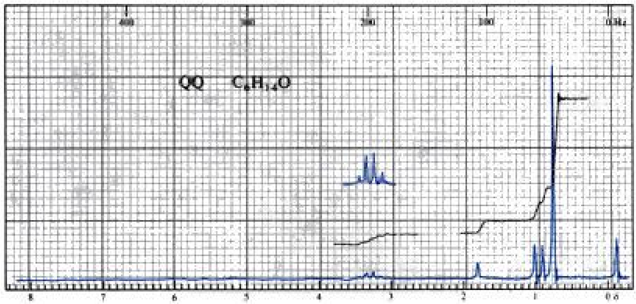
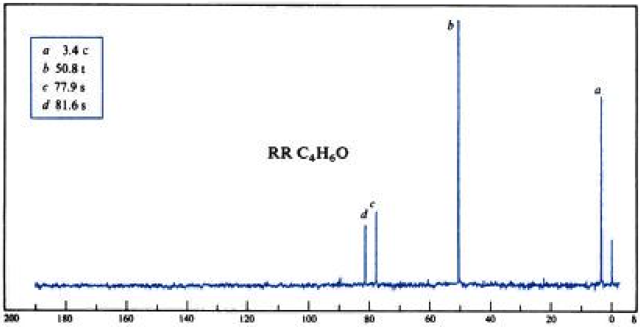


Fig. 18.7 Espectro RMN protónica para el problema 23.



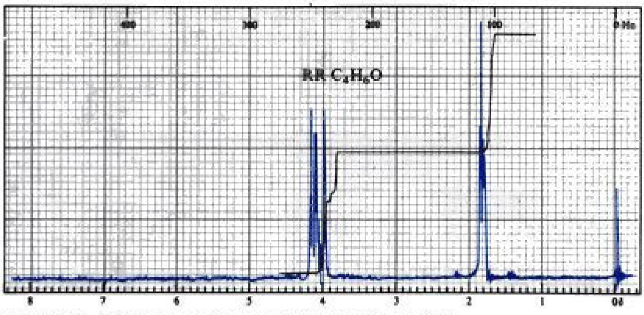
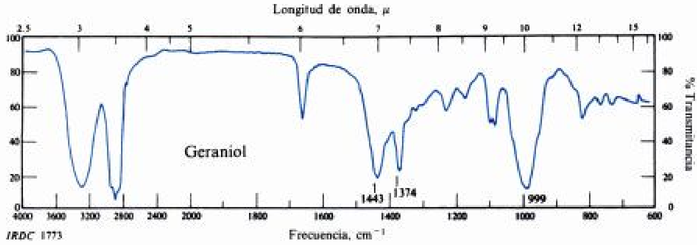
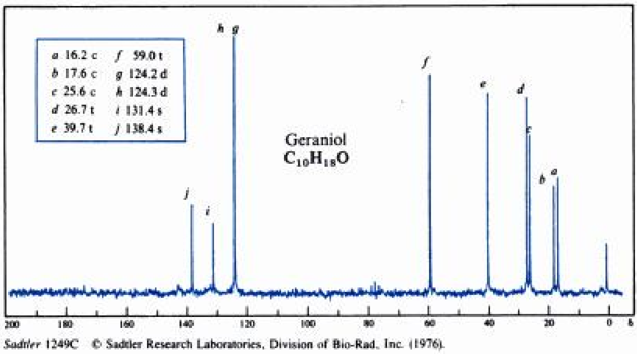


Fig.18.8 Espectros RMC y RMN protónica para el problema 24.





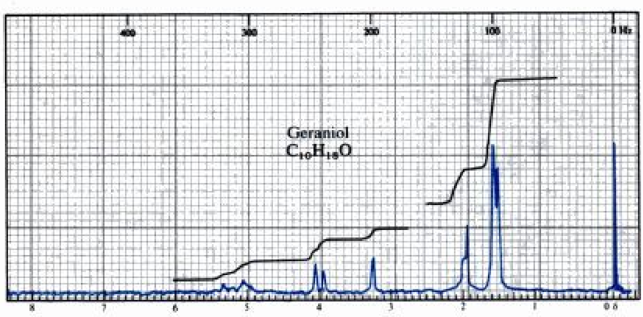


Fig. 18.9 Espectros infrarrojo, RMC y RMN protónica para el problema 25.

Eteres y epóxidos

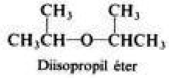
ETERES

19.1 Estructura y nomenclatura de los éteres

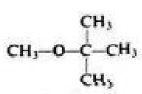
Los éteres son compuestos de fórmula general R—O—R, Ar—O—R o Ar—O—Ar.

Para designar los éteres, por lo general se indican los dos grupos unidos al oxígeno, seguidos de la palabra *éter*:

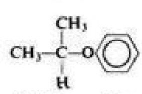
$C_2H_5OC_2H_5$
Dietil éter



Diisopropil éter

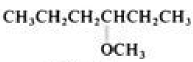


t-Butil metil éter



Fenil isopropil éter

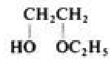
Si un grupo no tiene un nombre simple, puede nombrarse el compuesto como un *alcoxi* derivado:



3-Metoxihexano



Acido *p*-etoxibenzoico



2-Etoxietanol

El más simple de los éteres aril alquílicos, el metil fenil éter, tiene el nombre especial de *anisol*.



Anisol

Si los dos grupos son idénticos, se dice que el éter es *simétrico* (por ejemplo, *dietil éter*, *diisopropil éter*); si son diferentes, es *asimétrico* (por ejemplo, *t-butil metil éter*).

19.2 Propiedades físicas de los éteres

Debido a que el ángulo del enlace C—o—C no es de 180°, los momentos dipolares de los dos enlaces C—O no se anulan; en consecuencia, los éteres presentan un pequeño momento dipolar neto (por ejemplo, 1.18 D para el dietil éter).



momento dipolar neto

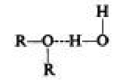
Esta polaridad débil no afecta apreciablemente a los puntos de ebullición de los éteres, que son similares a los de los alcanos de pesos moleculares comparables y mucho más bajos que los de los alcoholes isómeros. Comparemos, por ejemplo, los puntos de ebullición del *n*-heptano (98 °C), el metil *n*-pentil éter (100 °C) y el alcohol hexílico (157 °C). Los puentes de

Tabla 19.1 ETERES

Nombre	P.f., °C	P.e., °C	Nombre	P.f., °C	P.e., °C
Dimetil éter	−140	−24	Anisol (Fenil metil éter)	−37	154
Dietil éter	−116	34,6			
Di-*n*-propil éter	−122	91	Fenetol (Etil fenil éter)	−33	172
Diisopropil éter	−60	69			
Di-*n*-butil éter	−95	142	Difenil éter	27	259
Divinil éter		35	1,4-Dioxano	11	101
Dialil éter		94	Tetrahidrofurano	−108	66

hidrógeno que mantienen firmemente unidas las moléculas de alcoholes no son posibles para los éteres, pues éstos sólo tienen hidrógeno unido a carbono (Sec. 17.5).

Por otra parte, los éteres presentan una solubilidad en agua comparable a la de los alcoholes: tanto el dietil éter como el alcohol *n*-butílico, por ejemplo, tienen una solubilidad de unos 8 g por 100 g de agua. La solubilidad de los alcoholes inferiores se debe a los puentes de hidrógeno entre moléculas de agua y de alcohol; es probable que la solubilidad de los éteres en agua se debe a la misma causa.



(En la sección 19.10 veremos las propiedades que tienen los éteres como disolventes.)

19.3 Fuentes industriales de los éteres. Deshidratación de alcoholes

Varios éteres simétricos con grupos alquilo menores se preparan en gran escala, principalmente para uso como disolventes. El más importante de éstos es el **dietil éter**, el disolvente empleado comúnmente en la extracción y preparación de los reactivos de Grignard; otros son el diisopropil éter y el di-*n*-butil éter.

Estos éteres se preparan por reacción de los alcoholes correspondientes con ácido sulfúrico. Al perderse una molécula de agua por cada par de moléculas de alcohol, esta reacción es una especie de *deshidratación*. La deshidratación para dar éteres en vez de alquenos se controla por la elección adecuada de las condiciones de reacción. Por ejemplo, se

$$2R\text{—}O\text{—}H \xrightarrow{H_2SO_4,\ \text{calor}} R\text{—}O\text{—}R + H_2O$$

prepara etileno por calentamiento de alcohol etílico con ácido sulfúrico concentrado a 180 °C; el dietil éter, en cambio, se prepara por calentamiento del mismo alcohol a 140 °C, agregando continuamente etanol para mantener el exceso.

La deshidratación se suele limitar a la preparación de éteres simétricos, ya que una combinación de dos alcoholes da normalmente una mezcla de tres éteres.

La formación de éteres por deshidratación es un ejemplo de sustitución nucleofílica que tiene como sustrato al alcohol protonado, y como nucleófilo, una segunda molécula de alcohol.

La mayoría de los éteres alifáticos se convierten lentamente en peróxidos al contacto con el aire. Aunque están presentes en concentraciones bajas, estos peróxidos son muy peligrosos, puesto que son inestables y pueden producir explosiones violentas durante las destilaciones que normalmente siguen a las extracciones con éter.

La presencia de peróxidos se detecta por la formación de una coloración roja cuando se agita el éter con una solución acuosa de sulfato ferroso-amónico y tiocianato de potasio; el peróxido oxida el ion ferroso a férrico, que reacciona con el ion tiocianato para dar el color rojo sangre característico del ion complejo.

$$\text{peróxido} + Fe^{2+} \longrightarrow Fe^{3+} \xrightarrow{SCN^-} \underset{\textit{Rojo}}{Fe(SCN)_n^{(3-n)-}} \qquad (n = 1 \text{ a } 6)$$

Hay varias formas de eliminar los peróxidos de los éteres, incluyendo un lavado con soluciones de ion ferroso (que reduce los peróxidos) o la destilación con ácido sulfúrico concentrado (que los oxida).

Para emplearlo en la preparación de reactivos de Grignard, el éter (generalmente el dietílico) debe estar libre de vestigios de agua y alcohol. El llamado **éter absoluto** se puede preparar por destilación del éter ordinario con H_2SO_4 concentrado (que no sólo elimina agua y alcohol, sino también los peróxidos) y guardar luego sobre sodio metálico. Comercialmente existe éter anhidro de tan buena calidad que sólo necesita tratamiento con sodio para adecuarse a la reacción de Grignard.

El uso de dietil éter es muy peligroso, aun cuando esté libre de peróxidos: es muy volátil, y la inflamabilidad de sus vapores, a menos que se observen las precauciones adecuadas, supone un riesgo permanente de explosión e incendio.

19.4 Preparación de éteres

Los siguientes métodos son de uso general para la preparación de éteres en laboratorio. (La síntesis de Williamson se utiliza también industrialmente para la preparación de aril alquil éteres.)

PREPARACION DE ETERES

1. **Síntesis de Williamson.** Estudiada en la sección 19.5.

$$RX + \begin{matrix} R'O^-Na^+ \\ \text{o} \\ ArO^-Na^+ \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} R-OR' \\ \text{o} \\ R-OAr \end{matrix}$$

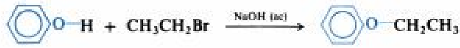
Rendimiento basado en RX: $CH_3 > 1° > 2° (> 3°)$

Ejemplos:

$$\left[(CH_3)_2CHO-H \xrightarrow{Na}\right] \underset{\text{Isopropóxido de sodio}}{(CH_3)_2CHO^-Na^+} + \underset{\text{Bromuro de } n\text{-propilo}}{CH_3CH_2CH_2Br} \longrightarrow \underset{\text{Isopropil } n\text{-propil éter}}{CH_3CH_2CH_2O-CH(CH_3)_2}$$

CONT.

CONT.



Fenol Bromuro de etilo Etil fenil éter

2. **Alcoximercuración-desmercuración.** Estudiada en la sección 19.6.



Trifluoroacetato de mercurio

Orientación de Markovnikov

Ejemplo:



3,3-Dimetil-1-buteno 3-Etoxi-2,2-dimetilbutano *No hay transposición*

19.5 Preparación de éteres. Síntesis de Williamson

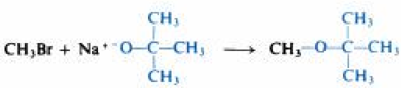
En laboratorio, la síntesis de Williamson para éteres es importante por su versatilidad: puede emplearse tanto para obtener éteres simétricos como asimétricos.

En la síntesis de Williamson se hace reaccionar un halogenuro de alquilo (o halogenuro de alquilo sustituido) con un alcóxido o un fenóxido de sodio:

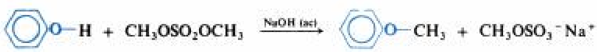
$$R{-}X + Na^+ \ {}^-O{-}R' \longrightarrow R{-}O{-}R' + Na^+X^-$$

$$R{-}X + Na^+ \ {}^-O{-}Ar \longrightarrow R{-}O{-}Ar + Na^+X^-$$

Para la preparación de aril metil éteres se suele utilizar *sulfato de metilo*, $(CH_3)_2SO_4$, en lugar de los mucho más caros halogenuros de alquilo.



t-Butóxido de sodio Metil *t*-butil éter



Fenol Sulfato de metilo Anisol



Bromuro de bencilo   Fenol   Bencil fenil éter

La síntesis de Williamson implica la sustitución nucleofílica de un ion alcóxido o fenóxido por un ion halogenuro, y es estrictamente análoga a la preparación de alcoholes por tratamiento de halogenuros de alquilo con hidróxido acuoso (Sec. 17.8). *En general no pueden utilizarse los halogenuros de arilo, debido a su poca reactividad hacia la sustitución nucleofílica.*

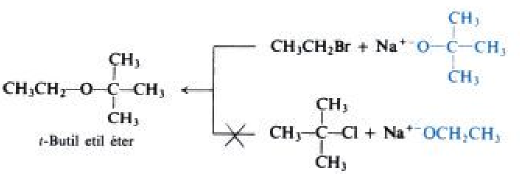
Los alcóxidos de sodio se obtienen por acción directa del sodio metálico sobre alcoholes secos:

$$ROH + Na \longrightarrow \underset{\text{Un alcóxido}}{RO^-Na^+} + \tfrac{1}{2}H_2$$

Por otra parte, debido a la apreciable acidez de los fenoles (Sec. 28.7), los fenóxidos de sodio se preparan por la acción del hidróxido de sodio acuoso sobre fenoles:

$$\underset{\substack{\text{Un fenol}\\ \textit{Acido}\\ \textit{más fuerte}}}{ArOH} + Na^+\,^-OH \longrightarrow \underset{\text{Un fenóxido}}{ArO^-Na^+} + \underset{\substack{\text{Agua}\\ \textit{Acido}\\ \textit{más débil}}}{H_2O}$$

Si se desea obtener un éter dialquílico asimétrico, podemos elegir entre dos combinaciones de reactivos; una de ellas es casi siempre superior a la otra. En la preparación del *t*-butil etil éter, por ejemplo, son lógicas las combinaciones siguientes:



t-Butil etil éter

Factible

No factible

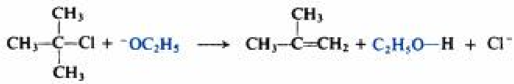
¿Cuál elegimos? Como siempre, consideraremos el peligro de una competencia de la eliminación con la sustitución deseada; en este caso, la eliminación debe ser particularmente seria, debido a la fuerte basicidad del alcóxido. Por consiguiente, descartamos el uso de un halogenuro terciario, que debe dar principalmente —o en su totalidad— el producto de la eliminación; debemos emplear la otra combinación. La desventaja de la reacción lenta entre el sodio y el alcohol *t*-butílico (Sec. 18.4) en la preparación del alcóxido queda compensada por

la tendencia del halogenuro primario a experimentar sustitución, en vez de eliminación. Al programar una síntesis de Williamson para un dialquil éter, debemos recordar siempre que la tendencia de los halogenuros de alquilo a la deshidrohalogenación es 3° > 2° > 1°.



t-Butil etil éter

Sustitución



Eliminación

Para la preparación de un alquil aril éter hay también dos combinaciones a tener en cuenta, pero en general una puede rechazarse de inmediato. Por ejemplo, el fenil *n*-propil éter únicamente puede prepararse a partir del halogenuro de alquilo y el fenóxido, puesto que el halogenuro de arilo es muy poco reactivo con los alcóxidos.



Bromuro de *n*-propilo — Fenóxido de sodio — Fenil *n*-propil éter

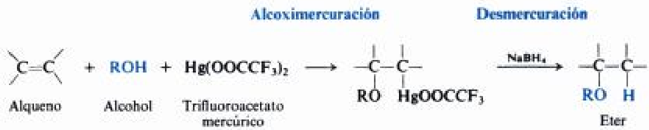


Bromobenceno — *n*-Propóxido de sodio

Puesto que los alcóxidos y fenóxidos se preparan con los alcoholes y fenoles correspondientes, y los halogenuros de alquilo con alcoholes, la síntesis de Williamson implica la obtención de un éter mediante dos alcoholes.

19.6 Preparación de éteres. Alcoximercuración-desmercuración

Los alquenos reaccionan con el trifluoroacetato mercúrico en presencia de un alcohol para dar compuestos alcoximercúricos, que se transforman en éteres por reducción.



Apreciaremos que este proceso de dos etapas es el análogo exacto de la síntesis de alcoholes por oximercuración-desmercuración (Sec. 17.9). En lugar de agua, emplearemos un alcohol, que, no casualmente, puede desempeñar el mismo papel. En vez de introducir el grupo hidroxilo para lograr un alcohol, introducimos el grupo *alcóxido* para obtener un éter. Este ejemplo de *solvomercuración-desmercuración* se reduce a la adición, según Markovnikov, de un alcohol a un doble enlace carbono-carbono.

La alcoximercuración-desmercuración tiene todas las ventajas que apreciamos para su contrapartida: rapidez, comodidad, alto rendimiento y ausencia virtual de transposiciones. En comparación con la síntesis de Williamson, ofrece una gran ventaja: no hay una reacción de eliminación que compita, por lo cual puede utilizarse para la síntesis de casi todo tipo de éter alquílico, excepto los di-*t*-alquil éteres, por razones estéricas, evidentemente. Por ejemplo:



Aquí se observa el empleo del *trifluoro*acetato de mercurio, en vez del acetato utilizado en la preparación de alcoholes. Con un alcohol voluminoso —secundario o terciario— como disolvente, se necesita el trifluoroacetato, para asegurar un buen rendimiento en éter.

19.7 Reacciones de los éteres. Escisión por ácidos

Los éteres son compuestos relativamente poco reactivos. La unión éter es muy estable en relación con las bases, los agentes oxidantes y los reductores. En lo que respecta a la unión éter, estas sustancias sólo dan un tipo de reacción, que es la **escisión por ácidos**:

$$R{-}O{-}R' + HX \longrightarrow R{-}X + R'{-}OH \xrightarrow{HX} R'{-}X$$

$$Ar{-}O{-}R + HX \longrightarrow R{-}X + Ar{-}OH$$

Reactividad de HX: HI > HBr > HCl

La escisión procede sólo en condiciones bastante enérgicas: se necesitan ácidos concentrados (por lo general HI o HBr) y temperaturas elevadas.

Inicialmente, un alquil éter da un halogenuro de alquilo y un alcohol, el cual puede seguir reaccionando para formar un segundo halogenuro de alquilo. Debido a la baja reactividad del enlace entre el oxígeno y el anillo aromático, un alquil aril éter sufre ruptura del enlace alquilo-oxígeno y produce un fenol y un halogenuro de alquilo. Por ejemplo:



Diisopropil éter — Bromuro de isopropilo



Anisol — Fenol — Yoduro de metilo

La escisión implica un ataque nucleofílico del ion halogenuro sobre el éter protonado, con desplazamiento de la débilmente básica molécula de alcohol:

$$R-\ddot{O}-R' + HX \rightleftarrows R-\overset{H^+}{\ddot{O}}-R' + X^- \xrightarrow[S_N2]{S_N1 \text{ o}} R-X + R'OH$$

Base fuerte:
buen grupo saliente

Dicha reacción se produce con mayor facilidad que la del desplazamiento del ion alcóxido fuertemente básico del éter neutro.

$$R-O-R' + X^- \not\rightarrow R-X + R'O^-$$

Base fuerte:
mal grupo saliente

La reacción de un éter protonado con un ion halogenuro puede proceder, al igual que la de un alcohol protonado, por medio de un mecanismo S_N1,

(1) $$R-\overset{H}{\underset{\oplus}{O}}-R' \xrightarrow{\text{lenta}} R^+ + HOR'$$

(2) $$R^+ + X^- \xrightarrow{\text{rápida}} R-X$$

S_N1

o por un mecanismo S_N2,

$$R-\overset{H}{\underset{\oplus}{O}}-R' + X^- \longrightarrow \left[\overset{\delta-}{X}\cdots R \cdots \underset{\delta+}{\overset{H}{O}}R'\right] \longrightarrow R-X + HOR' \qquad S_N2$$

dependiendo de las condiciones y de la estructura del éter. Como es de suponer, un grupo alquilo primario tiende a sufrir un desplazamiento por S_N2, mientras que uno terciario tiende a hacerlo por S_N1.

19.8 Sustitución electrofílica de éteres aromáticos

El grupo alcoxi —OR, se incluyó (Sec. 14.5) como director *orto, para* y como activante moderado en la sustitución electrofílica aromática; es un activante mucho más poderoso que —R, pero mucho más débil que —OH.

Se consideró que los carbocationes resultantes del ataque *orto* y *para* se estabilizan por la contribución de las estructuras I y II (Sec. 14.20), que son especialmente estables, porque

en ellas todos los átomos (excepto el hidrógeno, por supuesto) tienen octetos electrónicos completos.



I II

La capacidad del oxígeno para compartir más de un par de electrones con el anillo y para acomodar una carga positiva concuerda con el carácter básico de los éteres.

19.9 Eteres cíclicos

Según su preparación y propiedades, la mayoría de los éteres cíclicos son iguales a los ya estudiados: la química de la unión éter es esencialmente la misma, forme parte de una cadena abierta o de un anillo alifático.

El éter cíclico no saturado 2,3-dihidro-4*H*-pirano (DHP) reacciona fácilmente con alcoholes (ROH) en presencia de ácido para dar *éteres tetrahidropiranílicos* (RO-THP).



2,3-Dihidro-4*H*-pirano
DHP

Un éter tetrahidropiranílico
Un THP éter

Como otros eteres, un THP éter es resistente a las bases y muchos otros reactivos, y es escindido por ácidos. No obstante, por su estructura especial —hay dos oxígenos etéreos

unidos a un mismo carbono, convirtiéndolo en un *acetal* (Sec. 21.13)— un THP éter se escinde *con mucha facilidad* mediante un ácido acuoso diluido.

$$\underset{\text{Un THP éter}}{RO{-}THP} + H_2O \xrightarrow{H^+} RO{-}H$$

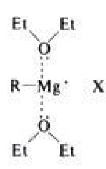
Por ello, el grupo THP tiene las cualidades necesarias para ser un *grupo protector*: se une y elimina con facilidad y en condiciones que no dañan otros grupos funcionales encontrados en la molécula. Mientras está presente, es resistente a ciertos reactivos que de otra forma atacarían al grupo que está protegiendo. Por ejemplo, el grupo —OH es ácido y destruye rápidamente compuestos organometálicos como el reactivo de Grignard u organolitios (Sec. 17.17). Por tanto, no podemos preparar un reactivo de Grignard a partir de un halogenuro orgánico que contenga —OH, ni hacer reaccionar un reactivo de Grignard con un aldehído o una cetona que contenga un —OH. Sin embargo, si se convierte el —OH en —OTHP, *podemos* realizar primero dichas reacciones y, una vez completadas, separar simplemente el grupo THP.

Debido a sus propiedades extraordinarias, merecen atención especial dos tipos de éteres cíclicos en particular: los *éteres corona* (Sec. 19.10) y los *epóxidos* (Secs. 19.11 a 19.16).

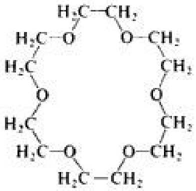
19.10 Eteres corona. Relación anfitrión-huésped

Como hemos visto, los éteres no pueden proporcionar un protón ácido para establecer puentes de hidrógeno. En consecuencia, son disolventes apróticos, pero no muy polares —al menos los sencillos— y esencialmente insolubles en agua. El dietil éter se utiliza muy a menudo para extraer materiales orgánicos de una solución acuosa, dejando atrás, en la capa acuosa, compuestos iónicos.

Pero los oxígenos de los éteres poseen electrones no compartidos, mediante los cuales pueden solvatar cationes (Sec. 6.4). El dietil éter y el tetrahidrofurano, por ejemplo, son disolventes que generalmente se utilizan para preparar los reactivos de Grignard (Sec. 3.16). Pueden disolver estos importantes reactivos porque solvatan fuertemente al magnesio del catión RMg^+.



Ahora bien, los éteres corona son cíclicos y contienen varios átomos de oxígeno —cuatro, cinco, seis o más—. Tomemos como ejemplo el éter corona I, uno de los más efectivos y de mayor uso de estos catalizadores. Se denomina 18-corona-6, para indicar que el anillo tiene 18 átomos, seis de los cuales son oxígeno. El anillo cotiene más de un tipo de átomo, por lo que es un anillo *heterocíclico* (del griego: *hetero*, «diferente»). Dado que el oxígeno divalente tiene ángulos de enlace no muy distintos de los del carbono (Sec. 1.12), los anillos de los éteres corona pueden existir prácticamente en las mismas conformaciones que los anillos alicíclicos ya tratados en el capítulo 12. Por esto, los anillos de los éteres corona son plegados. Se le dio el nombre «corona» al primero de ellos, porque, como dijo su descubridor, Charles J. Pedersen (E. I. Du Pont de Nemours): «Su modelo molecular tiene aspecto de una, y con ella se pueden coronar y destronar cationes, sin daño físico en ninguno de los casos...».



I

Esto nos lleva a la función de estos éteres corona. Son catalizadores de transferencia de fase, y muy poderosos. Se usan para transferir compuestos iónicos a una fase orgánica, ya de una fase acuosa, ya del cristal sólido, lo que es más común. A diferencia de los iones cuat estudiados (Sec. 6.7), los éteres corona son moléculas neutras; sin embargo, realizan la misma tarea. ¿Cómo operan?

Examinemos la estructura del 18-corona-6 (Fig.19.1). La molécula tiene forma de rosca y un agujero en el centro. Los oxígenos están dirigidos hacia el interior del agujero, mientras que los 12 grupos CH_2 están hacia afuera; hay así un interior hidrófilo y un exterior lipófilo. El agujero tiene un diámetro de 2.7 Å.

Añadamos ahora un ion potasio, K^+, a este éter corona. Tiene un diámetro de 2.66 Å y *se ajusta exactamente* al agujero, donde se mantiene por pares de electrones no compartidos de los seis átomos de oxígeno. Debido al ajuste exacto y a la presencia de seis oxígenos, el K^+ está ligado muy firmemente. El éter corona no es el disolvente, pero sujeta al K^+ por medio de las mismas fuerzas que utiliza un disolvente, pero aquí las fuerzas son más poderosas.

Juntos, el éter corona y el K^+ forman un catión nuevo, semejante a un ion cuat, excepto que se mantiene sujeto por enlaces ion-dipolo, en vez de covalentes. Al igual que el ion cuat, es exteriormente lipófilo y tiene la carga positiva hundida dentro de la molécula. La lipofilia le concede solubilidad en disolventes orgánicos de polaridad baja. Cuando entra en tales disolventes, arrastra consigo un anión que está protegido de la carga positiva sobre el K^+ por la voluminosa corona, de modo que se forma sólo un par suelto de iones, y es muy reactivo.

Se han obtenido éteres corona en una gran variedad de formas y tamaños, y su capacidad para ligar cationes se ha estudiado extensamente. El agujero en el éter puede ser mayor que el catión y sin embargo sujetarlo: el Na^+, por ejemplo, es más pequeño que el K^+, pero queda atrapado por el 18-corona-6, aunque menos firmemente que el K^+. (El agujero de tamaño más apropiado para el sodio es proporcionado por el 15-corona-5.)

El agujero puede ser más pequeño que el catión, en cuyo caso el catión descansa sobre una de las caras de la cavidad de la corona.

Lo que observamos aquí es un ejemplo de la **relación anfitrión-huésped**. El éter corona es el *anfitrión*; el catión, el *huésped*. Este tipo de relación es de mucho interés para el químico orgánico, además de ser el tema de muchas investigaciones. En primer lugar, por razones prácticas, para diseñar reactivos nuevos y mejores; y luego, por razones teóricas, para comprender mejor un amplio intervalo de interacciones, que se extiende hasta aquella relación anfitrión-huésped que es la primaria, y está entre una enzima y su sustrato.

(*b*)

Fig. 19.1 Relación anfitrión-huésped: éter corona-catión. (*a*) 18-Corona-6. El agujero está revestido con oxígenos y tiene un diámetro de 2.7 Å. (*b*) y (*c*) 18-Corona-6 sujeta un ion potasio a los oxígenos mediante enlaces ion-dipolo. El diámetro del K^+ es 2.66 Å. El exterior del éter corona son carbonos e hidrógenos, y es lipófilo.

Veamos un ejemplo de una relación anfitrión-huésped que implica anfitriones fabricados por microorganismos, no por los químicos. Para que diversos sistemas enzimáticos funcionen adecuadamente, las células deben mantener ciertas concentraciones de cationes, como K^+ y Na^+. Este mantenimiento se hace posible por la travesía normalmente lenta de estos iones

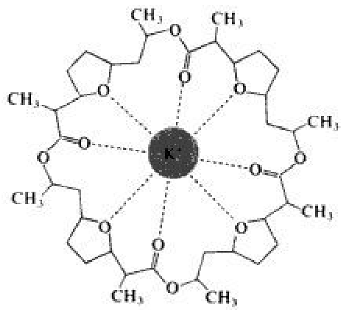


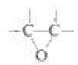
Fig. 19.2 Relación anfitrión-huésped: el antibiótico nonactina sujetando un ion K^+. El catión es retenido por enlaces ion-dipolo con oxígenos del interior. Las partes lipófilas de nonactina están vueltas hacia el exterior.

inorgánicos hidratados a través del centro graso (lipófilo) de las membranas celulares (Sección 37.8). El equilibrio iónico es afectado por gran número de antibióticos (por ejemplo, *gramicidina, valinomicina, nonactina*). En su presencia, los cationes escapan rápidamente a través de la membrana, con lo que el sistema enzimático debe gastar su energía atrayéndolos. Parece evidente que estos antibióticos ejercen su efecto *transportando* los cationes a través de la membrana. Al igual que los éteres corona, se enroscan alrededor del catión, sujetándolo con enlaces ion-dipolo; luego, teniendo sus partes lipófilas vueltas hacia afuera, y al catión oculto en su interior, pasan con facilidad a través de la membrana. En la figura 19.2 la nonactina a modo de ejemplo.

EPOXIDOS

19.11 Preparación de epóxidos

Los epóxidos son compuestos que contienen un anillo de tres átomos:



Anillo epóxido
(Anillo oxirano)

Son éteres, pero el anillo de tres átomos les confiere propiedades excepcionales.

El epóxido más importante es, con mucha diferencia, el más sencillo, el óxido de etileno. Se prepara industrialmente por oxidación catalítica del etileno con aire.



Etileno — Oxido de etileno

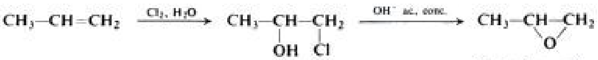
Otros epóxidos se preparan por los métodos siguientes.

PREPARACION DE EPOXIDOS

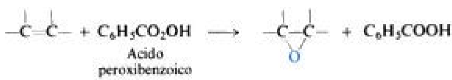
1. **De halohidrinas.** Estudiada en la sección 19.11.



Ejemplo:



2. **Peroxidación de dobles enlaces carbono-carbono.** Estudiada en la sección 19.11.



Ejemplos:



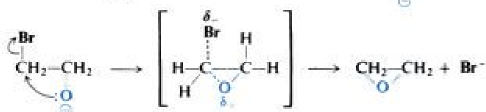


La conversión de halohidrinas en epóxidos por la acción de una base es una adaptación de la síntesis de Williamson (Sec. 19.5). Se obtiene un compuesto cíclico porque el alcohol y el halogenuro casualmente forman parte de la misma molécula. En presencia del hidróxido existe una pequeña proporción del alcohol como alcóxido, que desplaza al ion halogenuro de otra parte de la misma molécula para generar el éter cíclico.

(1)

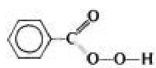


(2)



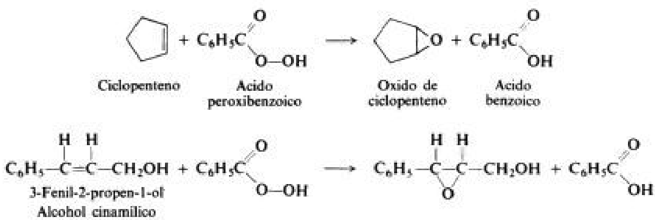
Puesto que las halohidrinas casi siempre se preparan a partir de alquenos por adición de halógeno y agua al doble enlace carbono-carbono (Sec. 8.15), este método implica la conversión de un alqueno en un epóxido.

Como alternativa, puede oxidarse el doble enlace directamente a epóxido mediante el ácido peroxibenzoico:



Acido peroxibenzoico

Al abandonar el peroxiácido y el compuesto no saturado —no necesariamente un alqueno simple— en solución etérea o clorofórmica, reaccionan para dar ácido benzoico y el epóxido. Por ejemplo:



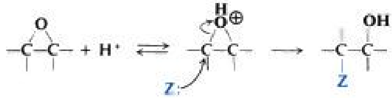
19.12 Reacciones de epóxidos

Los epóxidos deben su importancia a su elevada reactividad, debida a la facilidad de apertura de su anillo de tres átomos, que está sometido a una gran tensión. Los ángulos de enlace del anillo, que tienen un promedio de 60°, son considerablemente menores que el ángulo tetraédrico normal del carbono, de 109.5°, o del correspondiente al oxígeno divalente en éteres de cadena abierta, de 110° (Sec. 19.2). Como los átomos no pueden ubicarse para permitir un solapamiento máximo de orbitales (Sec. 12.9), los enlaces resultan más débiles que en un éter ordinario y la molécula es menos estable.

Los epóxidos sufren reacciones catalizadas por ácidos con mucha facilidad —a diferencia de los éteres corrientes— y pueden ser degradados incluso por bases. Algunas de sus reacciones más importantes se enumeran a continuación.

REACCIONES DE EPOXIDOS

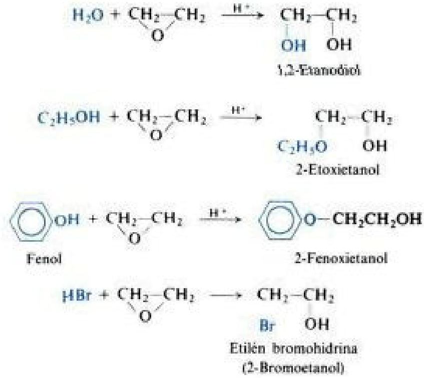
1. **Escisión catalizada por ácidos.** Estudiada en la sección 19.13.



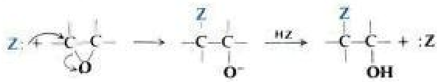
CONT.

CONT.

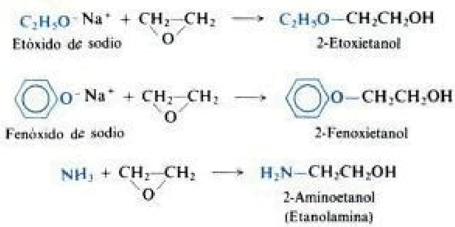
Ejemplos:



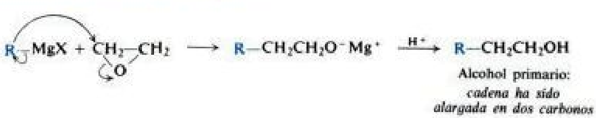
2. **Escisión catalizada por bases.** Estudiada en la sección 19.14.



Ejemplos:



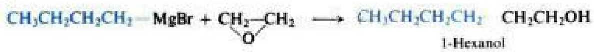
3. **Reacción con reactivos de Grignard.** Estudiada en la sección 19.15.



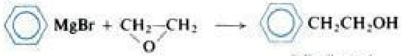
CONT.

CONT.

Ejemplos:



1-Hexanol

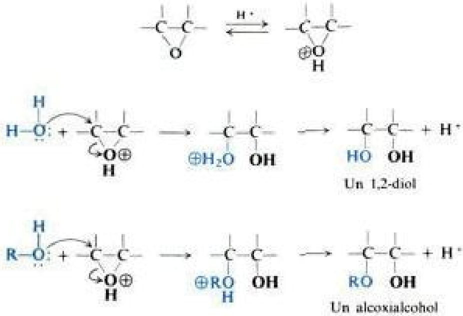


2-Feniletanol
(Alcohol β-feniletílico)

19.13 Escisión de los epóxidos catalizada por ácidos. Hidroxilación *anti*

Como otros éteres, los epóxidos se protonan mediante ácidos; los epóxidos así protonados pueden ser atacados por diversos reactivos nucleofílicos.

Un aspecto importante de las reacciones de los epóxidos es la formación de compuestos con *dos* grupos funcionales. Así, la reacción con agua genera un 1,2-diol, y con un alcohol, una sustancia que es éter y alcohol a la vez.

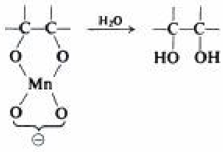


Un 1,2-diol

Un alcoxialcohol
(Un hidroxiéter)

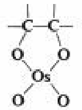
El proceso de dos etapas de la epoxidación seguida de hidrólisis es estereoselectiva y da 1,2-dioles que corresponden a una adición *anti* al doble enlace carbono-carbono. Se ha observado exactamente la misma estereoquímica para la hidroxilación de alquenos con ácido peroxifórmico (Problema 9.1, Sec. 9.5), y por una buena razón: también allí se forma un epóxido, pero se escinde rápidamente en el medio ácido, el ácido fórmico. La explicación es la misma dada por la adición *anti* de los halógenos (Sec. 9.6). En realidad, los epóxidos y su hidrólisis sirvieron de modelo para formular el mecanismo del ion halogenonio.

La hidroxilación con permanganato da adición *syn* (Problema 9.1, Sec. 9.5). Para justificar esta estereoquímica, se ha propuesto la formación de un intermediario del tipo I:



I

La hidrólisis de dicho intermediario daría un *cis*-diol. Este mecanismo se sustenta en el hecho de que el tetróxido de osmio, OsO_4, que también genera un *cis*-glicol, forma efectivamente intermediarios estables de estructura II.

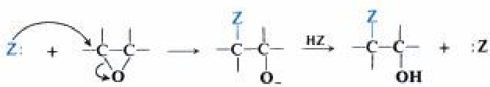


II

Por tanto, los dos métodos de hidroxilación —con peroxiácidos con permanganato— difieren estereoquímicamente. Tienen mecanismos diferentes.

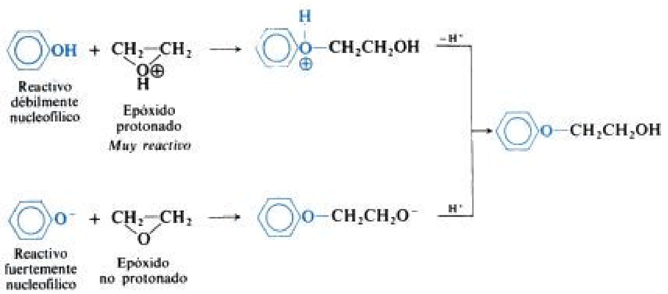
19.14 Escisión de los epóxidos catalizada bases

A diferencia de los éteres normales, los epóxidos pueden escindirse en condiciones alcalinas. En este caso es el propio epóxido, no el protonado, el que sufre el ataque nucleofílico:



La menor reactividad del epóxido no protonado es compensada por el reactivo más básico y fuertemente nucleófilo, compatible con la solución alcalina: alcóxidos, fenóxidos, amoniaco, etcétera.

Veamos, a modo de ejemplo, la reacción del óxido de etileno con fenol. Un ácido cataliza la reacción, convirtiendo al epóxido en el muy reactivo derivado protonado; una base cataliza la reacción convirtiendo al fenol en ion fenóxido, más fuertemente nucleófilo.



Al igual que los halogenuros y sulfonatos de alquilo, y los compuestos carbonílicos, los epóxidos son fuente importante de carbono *electrófilo*: carbono muy susceptible al ataque por una gran variedad de nucleófilos. (Como veremos en Sec. 34.20, los epóxidos generados a partir de hidrocarburos carcinógenos son atacados incluso por la parte nucleofílica del material genético ADN, induciendo a mutaciones y a la formación de tumores.)

19.15 Reacción del óxido de etileno con reactivos de Grignard

La combinación de los reactivos de Grignard con óxido de etileno es un método importante para preparar alcoholes primarios, puesto que el producto contiene dos carbonos más que el grupo alquilo o arilo del reactivo de Grignard. Al igual que en la reacción con el grupo

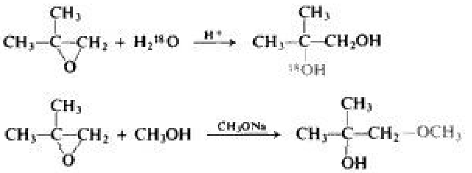
carbonilo (Sec. 17.14), podemos apreciar que el grupo alquilo o arilo nucleofílico del reactivo se une al carbono electrofílico del epóxido, formando un enlace carbono-carbono. El empleo de epóxidos superiores se complica por transposiciones y formación de mezclas.



19.16 Orientación de la escisión de los epóxidos

En un anillo de epóxido hay dos átomos de carbono, cada uno de los cuales puede sufrir, en principio, un ataque nucleofílico. En un epóxido simétrico, como el óxido de etileno, ambos carbonos son equivalentes, por lo que el ataque se realiza al azar en cualquiera de ellos. En cambio, en un epóxido no simétrico los carbonos *no* son equivalentes, por lo que el producto obtenido dependerá de cuál es atacado de preferencia. ¿Cómo se explica la orientación de la escisión en los epóxidos?

Resulta que el punto de ataque preferido depende principalmente de si la reacción es con catálisis ácida o básica. Consideremos, a modo de ejemplo, dos reacciones del óxido de isobutileno:

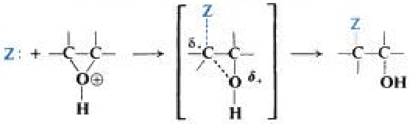


Como sucede generalmente, en este caso el nucleófilo ataca al carbono más sustituido en la escisión catalizada por ácidos, y al menos sustituido, en la escisión catalizada por bases.

Podría suponerse que se trata aquí de dos mecanismos diferentes, S_N1 y S_N2. Sin embargo, la evidencia indica claramente que ambos son del tipo S_N2: la ruptura del enlace carbono-oxígeno y el ataque del nucleófilo suceden en una sola etapa. (No se trata sólo de evidencia estereoquímica —inversión completa—, sino también de otros tipos que no podemos analizar aquí.) Por consiguiente, ¿cómo explicar la orientación diferente y, en particular, el ataque S_N2 en la posición *más impedida* en la catálisis ácida?

Encontramos este mismo tipo de orientación en la formación de halohidrinas (Sec. 8.15), y la explicación dada allí también es válida en este caso. En el estado de transición de la mayoría de las reacciones S_N2, la ruptura y formación de enlaces han procedido hasta un grado más o menos similar, de modo que el carbono no se ha hecho apreciablemente positivo o negativo; como resultado, la reactividad es determinada por factores estéricos, en vez de electrónicos. Sin embargo, en la escisión de un epóxido por catálisis ácida, el enlace carbono-oxígeno, débil a causa de la tensión angular del anillo de tres átomos, se debilita aún más por la protonación: el grupo saliente es muy bueno, un hidroxilo alcohólico ligeramente básico. En cambio, el nucleófilo es malo (agua, alcohol). En el estado de transición, la ruptura de enlace ha progresado más que la formación, por lo que el carbono ha adquirido una carga positiva considerable.

Escisión S_N2 catalizada por ácidos

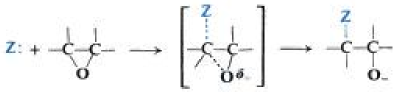


Ruptura de enlace excede a formación: carga positiva sobre carbono

Como tanto el grupo saliente como el nucleófilo están lejos, la aglomeración es relativamente poco importante. Al igual que en la formación de halohidrinas, la estabilidad del estado de transición está determinada principalmente por factores electrónicos, no por estéricos, de modo que la reacción tiene un carácter S_N1 considerable. *El ataque ocurre en el carbono que mejor acomoda la carga positiva.*

En la escisión catalizada por bases, el grupo saliente es peor —un oxígeno alcoxílico fuertemente básico— y el nucleófilo es bueno (hidróxido, alcóxido), por lo que la ruptura y formación de enlaces está más equilibrada, y la reactividad se controla en la forma más usual, por factores estéricos. *El ataque se efectúa en el carbono menos impedido.*

Escisión S_N2 catalizada por bases



Ruptura y formación de enlaces equilibrada: no hay carga específica sobre carbono

Consideremos un aspecto adicional. Hemos visto la adición de reactivos no simétricos, en dos etapas, donde el primer paso lo constituye el ataque con halógeno positivo: formación de halohidrinas (Sec. 8.15) y adición heterolítica del IN_3 y BrN_3 (Cap. 9, Problemas 5). Allí vimos que la orientación es similar a la escisión de epóxidos catalizada por ácidos (*no* por bases): la que cabría esperar si se formara como intermediario un carbocatión. Por ejemplo, la fórmula de la propilén clorhidrina es $CH_3CHOHCH_2Cl$; el reactivo IN_3 se adiciona a alquenos terminales, produciendo $RCH(N_3)CH_2I$. La estereoquímica es exclusivamente *anti* (Cap. 9, Problemas 3 y 5), lo que indica que en estas reacciones el intermediario no es un catión abierto, sino un *ion halogenonio*; la escisión del anillo involucra el ataque del nucleófilo (H_2O o N_3^-) al carbono más impedido, lo cual no es sorprendente en vista de lo

que acabamos de estudiar sobre los epóxidos. El anillo de halogenonio es aún menos estable que un epóxido protonado, por lo que la ruptura del enlace es más fácil; la escisión tiene mucho carácter S_N1 y se efectúa en el carbono que mejor acomoda la carga positiva. (Consideremos también la orientación de la solvomercuración, en la que el intermediario es un *ion mercurinio* cíclico.)

19.17 Análisis de los éteres

Debido a la baja reactividad del grupo funcional, el comportamiento químico de los éteres —alifáticos y aromáticos— es semejante al de los hidrocarburos correspondientes. Se distinguen de estos últimos, sin embargo, por su solubilidad en ácido sulfúrico concentrado frío, que se debe a la formación de sales de oxonio.

fusión pueden compararse con los de derivados previamente descritos.) La demostración de la estructura de un éter nuevo implicaría la degradación con ácido yodhídrico y la identificación de los productos formados.

19.18 Análisis espectroscópico de éteres

Infrarrojo. El espectro infrarrojo de un éter no presenta, desde luego, la banda O—H característica de los alcoholes; no obstante, se encuentra la banda intensa, debida al alargamiento C—O, en el intervalo 1060-1300 cm^{-1}, que es la característica más llamativa del espectro. (Véase Fig. 19.3.)

Alargamiento C—O, *intensa, ancha*

Eteres alquílicos 1060-1150 cm^{-1}

Aril y vinil éteres 1200-1275 cm^{-1} (y más débil en 1020-1075 cm^{-1})

Los ácidos carboxílicos y los ésteres presentan el alargamiento C—O, pero también muestran la absorción debida al carbonilo. (Para comparar ciertos compuestos oxigenados, véase Tabla 24.3, Sec. 24.25.)

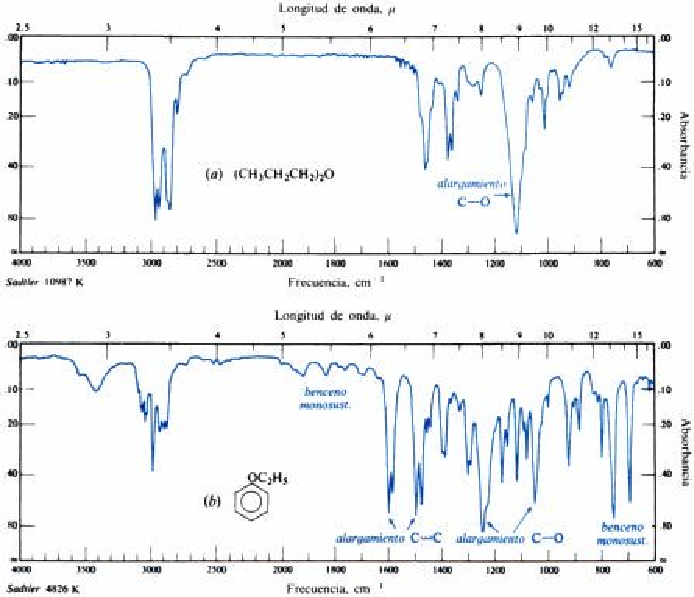


Fig. 19.3 Espectros infrarrojos de (*a*) di-*n*-propil éter y (*b*) etil fenil éter.

RMN y RMC. El oxígeno de los éteres, lo mismo que el de los alcoholes, desprotege tanto a los protones como a los carbonos, y desplaza la absorción a campo bajo.

PROBLEMAS

1. Escriba fórmulas estructurales para:

(a) dimetil éter
(b) diisopropil éter
(c) *n*-butil metil éter
(d) *t*-butil isobutil éter
(e) 3-metoxihexano
(f) divinil éter
(g) dialil éter
(h) di-β-cloroetil éter
(i) anisol
(j) fenetol
(k) difenil éter
(l) óxido de ciclohexeno
(m) *p*-nitrobencil *n*-propil éter
(n) 1,2-epoxipentano

2. Nombre las estructuras siguientes:

(a) $(CH_3)_2CHCH_2—O—CH_2CH(CH_3)_2$
(b) $CH_3—O—CH(CH_3)_2$
(c) $(CH_3)_3C—O—CH_2CH_3$
(d) $CH_3CH_2CH_2CH(OCH_3)CH_2CH_2CH_3$
(e) *p*-$BrC_6H_4OC_2H_5$
(f) *o*-$O_2NC_6H_4CH_2OC_6H_5$
(g) 2,4-$Br_2C_6H_3OCH_3$

3. Desarrolle una posible síntesis de laboratorio para cada uno de los siguientes compuestos, desde alcoholes y fenoles:

(a) *t*-butil metil éter
(b) fenetol ($C_6H_5OC_2H_5$)
(c) *n*-butil ciclohexil éter
(d) bencil *p*-toluil éter
(e) isobutil isopropil éter
(f) *t*-butil isopropil éter
(g) dimetil éter del resorcinol (1,3-dimetoxibenceno)

4. Acomode los compuestos de cada conjunto por orden de reactividad con el bromo:

(a) anisol, benceno, clorobenceno, nitrobenceno, fenol
(b) anisol, *m*-hidroxianisol, *o*-metilanisol, *m*-metilanisol
(c) *p*-$C_6H_4(OH)_2$, *p*-$CH_3OC_6H_4OH$, *p*-$C_6H_4(OCH_3)_2$

5. Escriba una ecuación balanceada para cada una de las siguientes reacciones. (De no haberla, indique «no hay reacción».)

(a) *t*-butóxido de potasio + yoduro de etilo
(b) yoduro de *t*-butilo + etóxido de potasio
(c) alcohol etílico + H_2SO_4 (140 °C)
(d) di-*n*-butil éter + NaOH acuoso, hirviente
(e) etil metil éter + HI exceso (caliente)
(f) dimetil éter + Na
(g) dietil éter + H_2SO_4 concentrado, frío
(h) dietil éter + H_2SO_4 concentrado, caliente
(i) $C_6H_5OC_2H_5$ + HBr concentrado, caliente
(j) $C_6H_5OC_2H_5 + HNO_3$, H_2SO_4
(k) *p*-$CH_3C_6H_4OCH_3 + KMnO_4 + KOH$ + calor
(l) $C_6H_5OCH_2C_6H_5 + Br_2$, Fe

6. Al igual que otros compuestos oxigenados, el *n*-butil *t*-butil éter se disuelve en H_2SO_4 concentrado y frío. Sin embargo, al abandonar la solución, se separa lentamente una capa insoluble en el ácido, constituida por material hidrocarbonado de elevado punto de ebullición. ¿Cuál puede ser este material? ¿Cómo se forma?

7. El óxido de propileno utilizado para obtener los polímeros descritos en el problema 19.23 (Sec. 9.14), puede manufacturarse con propileno por la acción de hidroperóxido de *t*-butilo, *t*-BuO—O—OH.

(a) Como suele ser el caso en procesos industriales, éste resulta económico sólo si hay un subproducto comercializable. ¿Cuál es el subproducto que se forma en este caso?

(b) El hidroperóxido de *t*-butilo se forma por una reacción en cadena a temperatura elevada entre el isobutano y O_2. Sugiera una serie de pasos probables para esta reacción.

(c) La oxidación con aire de un alqueno a su epóxido, reacción que se usa para la manufactura del óxido de etileno (Sec. 19.11), no puede emplearse en la obtención de óxido de propileno. ¿Por qué es probablemente así? [*Indicación*: Recurra a su respuesta para el apartado (b).]

8. Describa ensayos químicos simples que distingan entre:

(a) di-*n*-butil éter y alcohol *n*-pentílico
(b) dietil éter y yoduro de metilo
(c) metil *n*-propil éter y 1-penteno
(d) diisopropil éter y dialil éter
(e) anisol y tolueno
(f) divinil éter y dietil éter
(g) *n*-butil *t*-butil éter y *n*-octano

9. Se cree que un compuesto desconocido es uno de los enumerados a continuación. Describa cómo procedería para detectar cuál de las posibilidades es realmente la sustancia desconocida. Cuando sea posible utilícense ensayos químicos sencillos y cuando sea necesario, métodos químicos más complicados como hidrogenación catalítica, degradación, etc. Utilícense las tablas de constantes físicas necesarias.

(a) di-*n*-propil éter (p.e. 91 °C) y 2-metilhexano (p.e. 91 °C)
(b) bencil etil éter (p.e. 188 °C) y alil fenil éter (p.e. 192 °C)
(c) metil *p*-toluil éter (p.e. 176 °C) y metil *m*-toluil éter (p.e. 177 °C)
(d) etil *n*-propil éter (p.e. 64 °C), 1-hexeno (p.e. 64 °C) y metanol (p.e. 65 °C)

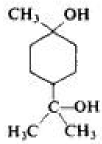
(e) anisol (p.e. 154 °C), bromobenceno (p.e. 156 °C), *o*-clorotolueno (p.e. 159 °C), *n*-propilbenceno (p.e. 159 °C) y ciclohexanol (p.e. 162 °C)
(f) dietil éter (p.e. 35 °C), *n*-pentano (p.e. 36 °C) e isopreno (p.e. 34 °C)
(g) metil *o*-toluil éter (p.e. 171 °C), fenetol (p.e. 172 °C) y diisopentil éter (p.e. 173 °C)

10. Dé las estructuras y nombres de los productos que resultan de la reacción entre el óxido de etileno y:

(a) H_2O, H^+
(b) H_2O, OH^-
(c) C_2H_5OH, H^+
(d) producto de (c), H^+
(e) $HOCH_2CH_2OH$, H^+
(f) producto de (e), H^+
(g) HBr anhidro
(h) HCN
(i) HCOOH
(j) C_6H_5MgBr
(k) NH_3
(l) dietilamina ($C_2H_5NHC_2H_5$)
(m) fenol, H^+
(n) fenol, OH^-
(o) $HC{\equiv}C^-Na^+$

11. Puede convertirse óxido de propileno en 1,2 propanodiol por la acción de un ácido o una base diluidos. Cuando se usa óxido de propileno ópticamente activo, el 1,2-diol, obtenido por hidrólisis ácida, tiene rotación opuesta a la que se logra por hidrólisis alcalina. ¿Cuál es la interpretación probable para estos resultados?

12. (a) Escriba fórmulas para todos los estereoisómeros de I.



I

(b) Indique qué isómeros, una vez separados de todos los demás, serán ópticamente activos y cuáles serán inactivos. (c) Uno de estos estereoisómeros se convierte muy fácilmente en un éter, $C_{10}H_{18}O$. ¿Cuál es este isómero y cuál es la estructura del éter?

13. Dé las estructuras (incluyendo configuraciones donde corresponda) de los compuestos A-M:

(a) $CH_2{=}CH_2 + Cl_2/H_2O \longrightarrow$ A (C_2H_5OCl)
$\quad$ A + H_2SO_4 + calor $\longrightarrow$ B ($C_4H_8OCl_2$)
$\quad$ B + alcohólico KOH $\longrightarrow$ C (C_4H_6O)
(b) $ClCH_2CH{-}CH_2$ (con puente O) $+ CH_3OH + H_2SO_4 \longrightarrow$ D ($C_4H_9O_2Cl$)
$\quad$ D + NaOCl $\longrightarrow$ $CHCl_3$ + E ($C_3H_6O_3$)
$\quad$ D + NaOH(ac) $\longrightarrow$ F ($C_4H_8O_2$)
(c) $ClCH_2CH_2CH_2OH$ + KOH $\longrightarrow$ G (C_3H_6O)
(d) $CH_2{=}CHCH_2CH_2CH_2OH + Hg(OAc)_2 + H_2O$, luego $NaBH_4 \longrightarrow$ H ($C_5H_{10}O$)
(e) óxido de ciclohexeno + HCl anhidro $\longrightarrow$ I ($C_6H_{11}OCl$)
(f) 1-metilciclohexeno + HCO_2OH $\longrightarrow$ J ($C_7H_{14}O_2$)
(g) 3,4-epoxi-1-buteno racémico + $KMnO_4$ alcalino, frío, luego ácido diluido $\longrightarrow$ K ($C_4H_{10}O_4$)
(h) *cis*-2-buteno + Cl_2/H_2O, luego OH^-, luego diluido $\longrightarrow$ L ($C_4H_{10}O_2$)
(i) *trans*-2-buteno, tratado como en (h) $\longrightarrow$ M ($C_4H_{10}O_2$)

14. Una feromona de insectos ya mencionada, se ha obtenido de la siguiente manera. (*Información útil*: Un alcohol, ROH, se convierte, a menudo, en su acetato, CH_3COOR, por medio de un tratamiento con cloruro de acetilo, CH_3COCl.)

$$\text{1,8-octanodiol} + HBr \longrightarrow N\,(C_8H_{17}OBr)$$
$$N + DHP + H^+ \longrightarrow O\,(C_{13}H_{25}O_2Br)$$
$$O + HC{\equiv}CLi \longrightarrow P\,(C_{15}H_{26}O_2)$$

P + $LiNH_2$; luego C_2H_5Br ⟶ Q ($C_{17}H_{30}O_2$)
Q + H_2O, H^+ ⟶ R ($C_{12}H_{22}O$)
R + CH_3COCl ⟶ S ($C_{14}H_{24}O_2$)
S + H_2, catalizador de Lindlar ⟶ la feromona ($C_{14}H_{26}O_2$)

(a) Dé la estructura de la feromona y de todos los compuestos intermediarios.

(b) Para que la actividad biológica sea máxima debe estar presente un 4 % de su isómero geométrico. ¿Cómo podria modificarse la síntesis descrita para obtener dicho isómero?

15. El atrayente sexual de la polilla del gusano del maíz es una mezcla a partes casi iguales de dos isómeros geométricos denominada *gossyplure*. Uno de los componentes se ha sintetizado de la siguiente manera. (*Información útil*: Un alcohol, ROH, se convierte a menudo en su acetato, CH_3COOR, por medio de un tratamiento con cloruro de acetilo, CH_3COCl.)

1-hexino + *n*-BuLi; luego óxido de etileno; luego H^+ ⟶ T ($C_8H_{14}O$)
T + H_2, catalizador de Lindlar ⟶ U ($C_8H_{16}O$)
U + PBr_3 ⟶ V ($C_8H_{15}Br$)
6-bromo-1-hexanol + DHP + H^+ ⟶ W ($C_{11}H_{21}O_2Br$)
W + HC≡CLi ⟶ X ($C_{13}H_{22}O_2$)
X + *n*-BuLi; luego V ⟶ Y ($C_{21}H_{36}O_2$)
Y + H_2, catalizador de Lindlar ⟶ Z ($C_{21}H_{38}O_2$)
Z + H_2O, H^+ ⟶ AA ($C_{16}H_{30}O$)
AA + CH_3COCl ⟶ la feromona ($C_{18}H_{32}O_2$)

(a) ¿Cuál es la estructura de la feromona recién sintetizada?

(b) Esta síntesis se ha modificado para obtener cada uno de los isómeros geométricos del compuesto del apartado (a), uno de los cuales es el otro componente de la feromona natural. Indique cómo podria lograrse este objetivo.

16. Proponga una estructura, o estructuras, para el compuesto cuyo espectro infrarrojo se ilustra en la figura 19.4. Si encuentra más de una estructura congruente con el espectro, ¿podria decidir entre las posibilidades basándose en el espectro RMN protónica? ¿Y en el espectro RMC? Indique lo que se esperaría observar en cada caso.

17. Proponga una estructura, o estructuras, para el compuesto BB, cuyos espectros infrarrojo y RMN protónica se ilustran en la figura 19.5.

18. Proponga una estructura, o estructuras, congruente con cada uno de los espectros RMN protónica de la figura 19.6.

19. Proponga una estructura, o estructuras, congruente con cada uno de los espectros RMC de la figura 19.7.

20. Proponga las estructuras de los compuestos CC, DD y EE basándose en sus espectros infrarrojo (Fig. 19.8) y RMN protónica (Fig. 19.9.)

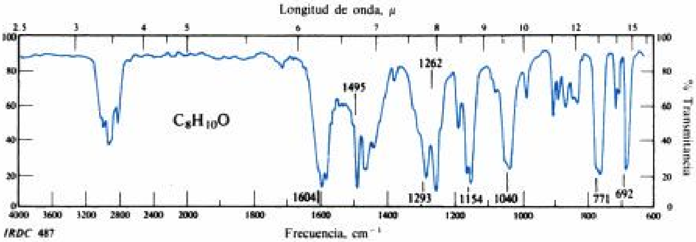
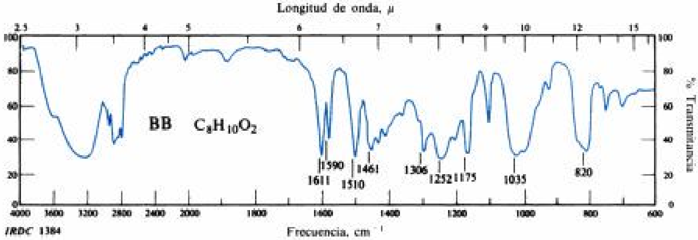


Fig. 19.4 Espectro infrarrojo para el problema 16.



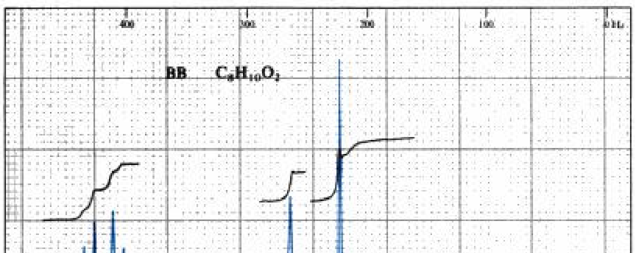


Fig. 19.5. Espectros infrarrojo y RMN protónica para el problema 17.

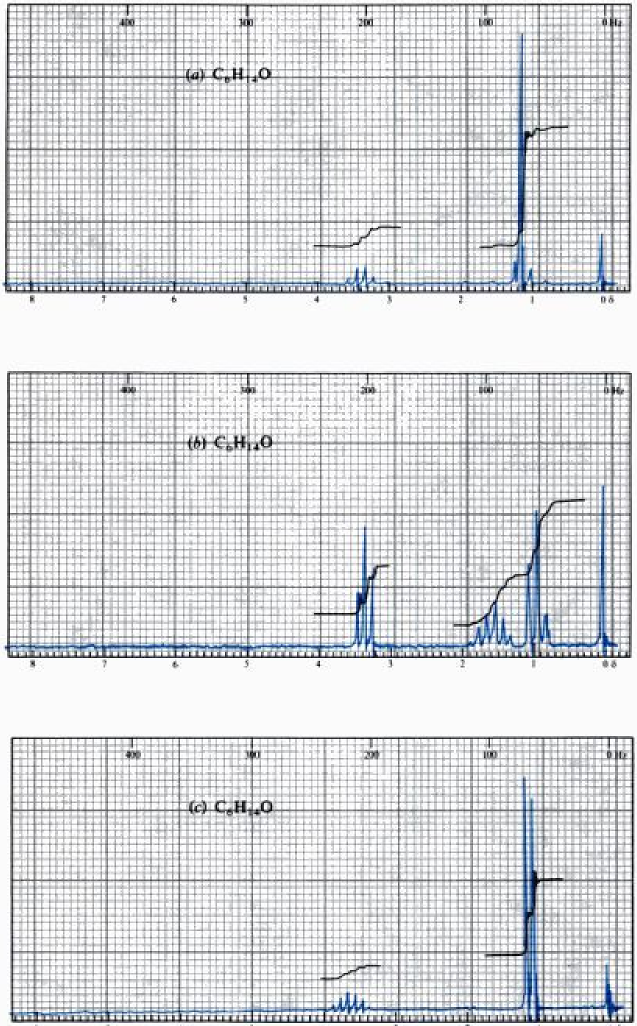
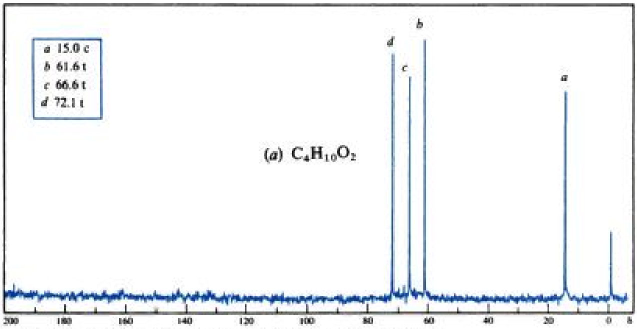
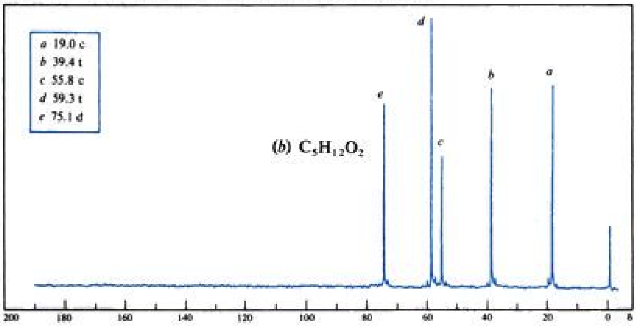


Fig. 19.6 Espectros RMN protónica para el problema 18.





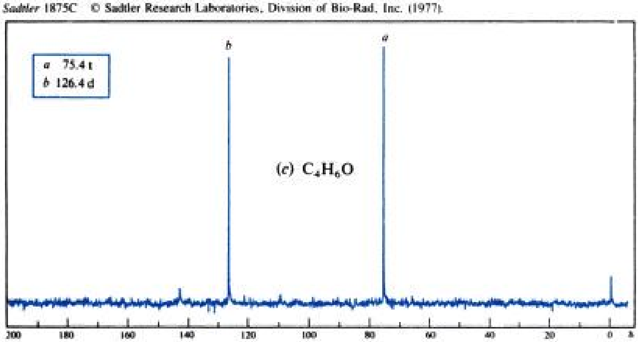
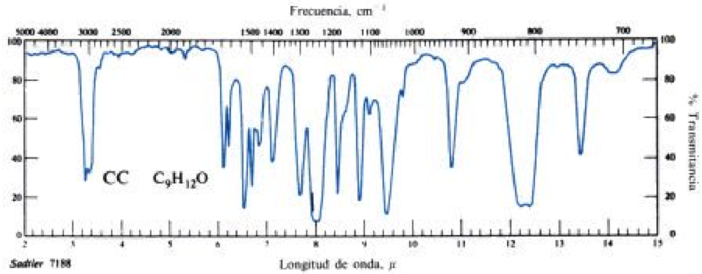
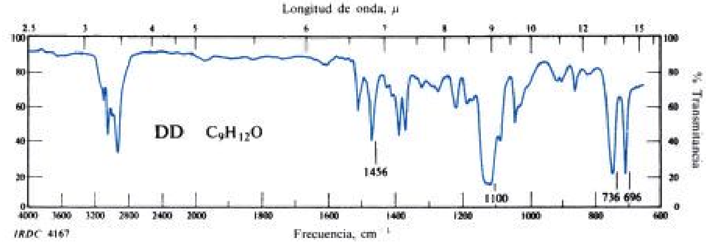


Fig. 19.7 Espectros RMC para el problema 19.





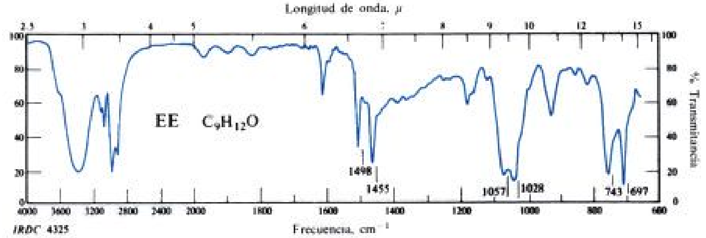


Fig. 19.8 Espectros infrarrojos para el problema 20.

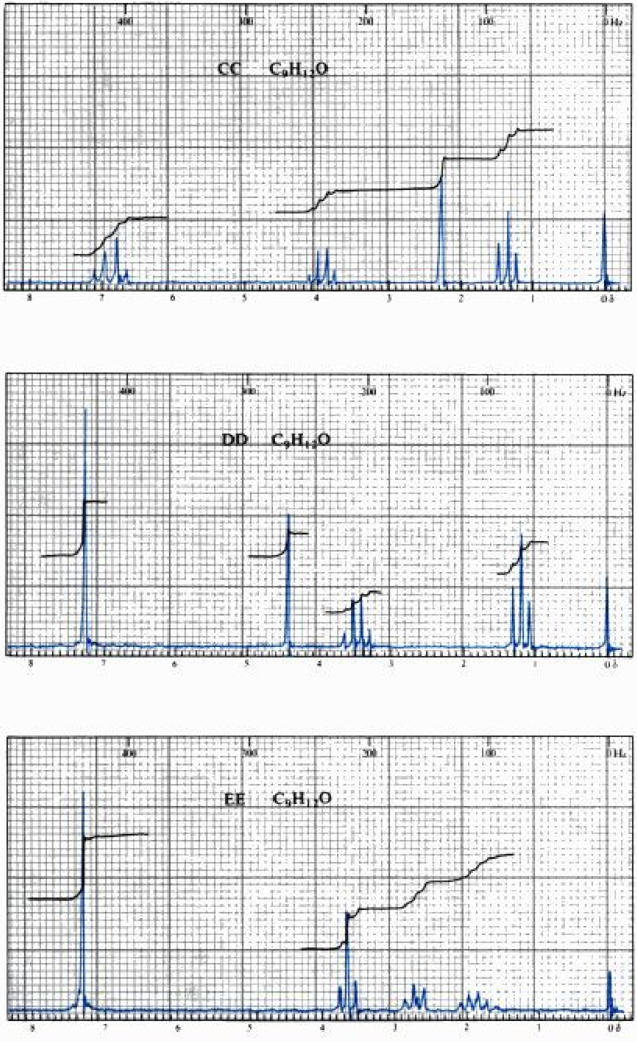
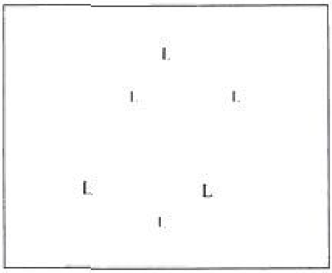


Figura 19.9 Espectros RMN protónica para el problema 20.

Sinforia

Efectos de grupos vecinos.
Catálisis por complejos de metales de transición



20.1 Sinforia

Hemos estudiado algo acerca de los efectos de los factores polares, estéricos y el disolvente sobre la reactividad. Sin embargo, debe considerarse otra característica estructural: la relación espacial entre los átomos y moléculas reaccionantes; descubriremos que si *están en la posición correcta* pueden ser el factor más poderoso de determinación de la velocidad de una reacción y del producto que se obtiene.

En este capítulo estudiaremos algunas reacciones desde diferentes áreas: sustitución nucleofílica en sustratos comunes (aparentemente), catálisis por complejos de metales de transición y la acción de enzimas en células vivas. Aunque, superficialmente, estas reacciones parecen muy diferentes, todas comparten una cualidad; a juzgar por lo estudiado, todas parecen muy *excepcionales*: ocurren con velocidades muy altas y con una estereoquímica inesperada.

¿Cómo se puede explicar este comportamiento inusual? La característica subyacente de todas estas reacciones es la siguiente: antes de que ocurra la reacción, los reactivos *se juntan* y se *mantienen unidos* exactamente en la posición correcta para que ocurra la reacción; este acercamiento puede ocurrir de diferentes formas. Tanto el sustrato como el reactivo pueden

unirse por enlaces secundarios a una molécula de enzima o bien pueden unirse a la esfera de coordinación de un metal de transición. Puede incluso haber dos grupos funcionales en la misma molécula, en cuyo caso quedan en la relación espacial adecuada mediante la simple rotación de un enlace carbono-carbono.

Una vez que se reúnen, el sustrato y el reactivo son —temporalmente— *parte de la misma molécula.* Cuando reaccionan tienen una gran ventaja sobre los reactivos separados comunes: no necesitan esperar a que sus caminos se crucen casualmente. No necesitan renunciar a su valiosa libertad de movimiento (entropía de traslación) cuando forman parte de un estado de transición. Entre los reactivos no hay moléculas de disolvente firmemente sujetas que deban ser eliminadas a medida que se produce la reacción. El resultado es un gran aumento de la velocidad de la reacción con una estereoquímica especial.

Al factor que hace posible todo esto se denomina **sinforia**: *la reunión de los reactivos en la relación espacial adecuada.*

Se tomó la palabra sinforia del griego *symphoro*, reunir provechosamente (*sym*, junto + *phero*, traer).

En las secciones siguientes estudiaremos con más detalle algunas reacciones en las que hay sinforia. En cada caso observaremos que la reacción ocurre en cierta forma debido a que los átomos están *cercanos* entre sí y en la *posición correcta.* Por tanto, la sinforia es química tridimensional pero de una clase que va más allá de lo que generalmente pensamos como estereoquímica. Empezaremos por estudiar un conjunto de reacciones en las que podemos *observar* y *medir* los efectos sinfóricos, es decir, reacciones en las que podemos observar que realmente existe lo que llamamos sinforia.

Estudiaremos primero un ejemplo de una reacción conocida —la sustitución de un alcohol catalizada por ácidos—, este ejemplo tan especial cambió el rumbo de la química orgánica.

20.2 Efectos de grupos vecinos: el descubrimiento. Estereoquímica

Cuando se trata con ácido bromhídrico concentrado, la bromohidrina 3-bromo-2-butanol se convierte en 2,3-dibromobutano. Esto no significa nada fuera de lo corriente: simplemente se trata de un ataque nucleofílico (S_N1 o S_N2) del ion bromuro sobre el alcohol protonado (Sec. 5.25). Sin embargo, Saul Winstein (Sec. 6.9) y Howard J. Lucas (Instituto Tecnológico de California) describieron en 1939 la estereoquímica de esta reacción y, al hacerlo, abrieron el campo a un concepto enteramente nuevo en la química orgánica: *el efecto de grupos vecinos.*

$$\underset{\text{3-Bromo-2-butanol}}{CH_3-\underset{Br}{\underset{|}{C}H}-\underset{OH}{\underset{|}{C}H}-CH_3} \xrightarrow{HBr} \underset{\text{2,3-Dibromobutano}}{CH_3-\underset{Br}{\underset{|}{C}H}-\underset{Br}{\underset{|}{C}H}-CH_3}$$

Winstein y Lucas descubrieron primero que la *eritro*-bromohidrina (racémica) sólo da el *meso*-dibromuro, y que la *treo*-bromohidrina (racémica) sólo da el dibromuro *racémico* (Figura 20.1). Aparentemente, por tanto, la reacción procede con retención completa de la

configuración —poco común para una sustitución nucleofílica—. Pero todavía había algo más extraordinario en el horizonte.

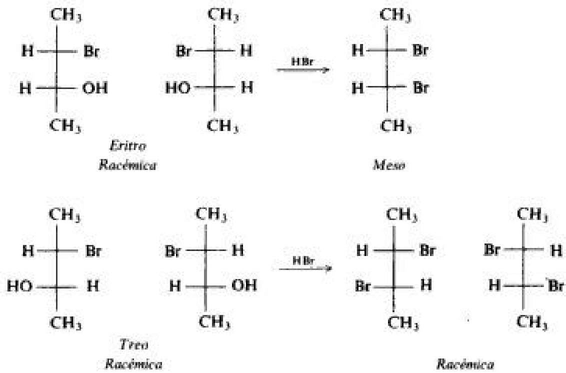


Fig. 20.1 Conversión de 3-bromo-2-butanoles racémicos en 2,3-dibromobutanos.

Utilizando esta vez materiales de partida *ópticamente activos* (Fig. 20.2), repitieron la misma reacción. De la *eritro*-bromohidrina ópticamente activa obtuvieron, desde luego, un producto ópticamente inactivo: el *meso*-dibromuro. Pero *la treo-bromohidrina ópticamente activa también dio un producto inactivo: el dibromuro racémico.*

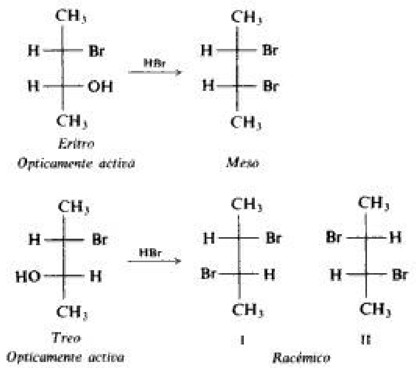
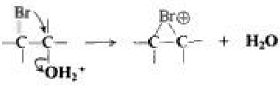


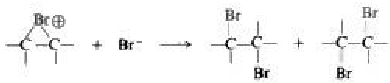
Fig. 20.2 Conversión de 3-bromo-2-butanoles ópticamente activos en 2,3-dibromobutanos.

En uno de los productos (I) de la *treo*-bromohidrina hay retención de la configuración. En el otro (II), sin embargo, hay inversión, y no sólo en el carbono que tenía el grupo hidroxilo, sino también en el que tenía bromo —un carbono que, aparentemente, ni siquiera estaría implicado en la reacción—. ¿Cómo justificar el hecho de que la mitad, exactamente, de las moléculas reaccionan con retención completa, y la otra mitad, con esta inversión doble tan extraña?

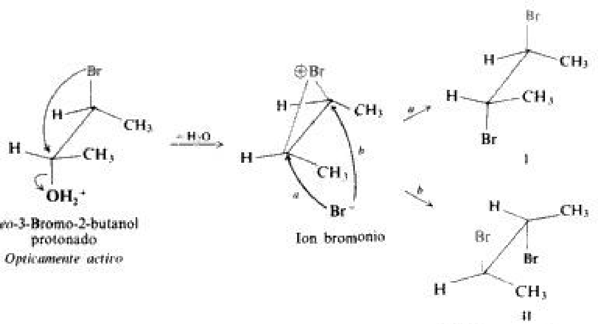
Winstein y Lucas interpretaron estos hechos de la manera siguiente: en el paso (1), la bromohidrina protonada pierde agua para dar un ion bromonio cíclico, y no el carbocatión abierto. En el paso (2), este ion bromonio es atacado por un ion bromuro para generar el dibromuro. Sin embargo, puede atacar al ion bromonio *en cualquiera de dos átomos de carbono*: el ataque a uno de ellos da el producto con retención en ambos centros quirales; el ataque al otro genera el producto con la inversión en ambos centros. La figura 20.3 ilustra la reacción de la *treo*-bromohidrina ópticamente activa.

(1) 

Un ion bromonio

(2) 

El ion bromonio tiene la misma estructura que la propuesta dos años antes por Roberts y Kimball (Sec. 8.18) como intermediario en la adición de bromo a los alquenos. Aquí se forma de una manera diferente, pero su reacción es la misma, como también lo es el producto final.



treo-3-Bromo-2-butanol protonado
Opticamente activo

Ion bromonio

I y II son *enantiómeros*
2,3-Dibromobutano racémico

Fig. 20.3 Conversión del *treo*-3-bromo-2-butanol ópticamente activo en 2,3-dibromobutano racémico mediante el ion bromonio cíclico. Los ataques *a* y *b*, por el lado opuesto, son igualmente probables, y dan enantiómeros en cantidades iguales.

La reacción consta de dos sustituciones nucleofílicas sucesivas. En la primera, el nucleófilo es el bromo vecino; en la segunda, es un ion bromuro fuera de la molécula. Ambas sustituciones se describen como similares a S_N2; es decir, procesos de un solo paso, donde la unión del nucleófilo y la pérdida del grupo saliente sucede en el mismo estado de transición. Esto concuerda con la estereoespecificidad completa: un carbocatión abierto, en (1) o en (2), podría conducir a la formación de una mezcla de diastereómeros.

(Veremos que un bromo vecino sólo puede afectar a la estereoquímica de una reacción como ésta.)

20.3 Efectos de grupos vecinos: ataque nucleofílico intramolecular

Veamos lo que está involucrado en los efectos de grupos vecinos. El proceso básico está muy relacionado con un mecanismo al que ya hemos dedicado algún tiempo: la transposición de carbocationes. Por tanto, revisemos nuevamente la transposición.

Sabemos que los carbocationes pueden transponerse por medio de la migración de un grupo orgánico o de un átomo de hidrógeno, con su par de electrones, hasta el carbono deficiente en electrones. De hecho, cuando los carbocationes se postularon por primera vez

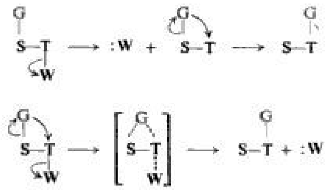


como intermediarios reactivos (Sec. 5.17), se justificaron las transposiciones de un tipo particular. Dichas transposiciones aún nos proporcionan la mejor indicación de que estamos tratando con una reacción de carbocationes.

La fuerza motriz detrás de toda reacción de carbocationes es la necesidad de proporcionar electrones al carbono deficiente en electrones. Cuando se genera un carbono deficiente en electrones, un grupo cercano puede reparar su deficiencia. Ese grupo, desde luego, puede permanecer en su lugar y liberar electrones a través de la armazón molecular, bien por inducción o por resonancia. O también —y es lo que interesa ahora— puede *transponer* realmente *electrones* hasta el lugar donde se necesiten.

La forma más común de generar un carbono deficiente en electrones es a través de un grupo saliente que lleva consigo su par de electrones del enlace. El grupo que migra es, desde luego, un nucleófilo, por lo que una transposición de este tipo se reduce a una *sustitución nucleofílica intramolecular*. Pues bien, hemos visto que la sustitución nucleofílica puede ser de

dos tipos: S_N2 y S_N1. Existen exactamente las mismas posibilidades para una transposición. Según se describió hasta ahora, la transposición, se asemeja a una S_N1, con el grupo que migra esperando el alejamiento del grupo saliente antes de moverse. Sin embargo, *podría* ser semejante a una S_N2, en donde el grupo vecino colabora al desplazamiento del grupo saliente en una reacción de una sola etapa. Esta *sincronización* en la ruptura y formación de enlaces es de suma importancia en el estudio de las transposiciones.



Migración del tipo S_N1

Migración del tipo S_N2

G = grupo que migra
S = origen de la migración
T = término de la migración

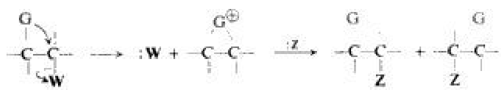
Cuando el grupo migratorio ayuda a expulsar al grupo saliente, se dice que presta *ayuda anquimérica* (del griego: *anchi* + *meros*, «partes adyacentes»).

En una transposición, un grupo cercano lleva electrones a un átomo deficiente y luego *se queda allí*; sin embargo, a veces sucede que un grupo trae electrones y luego *vuelve al lugar de donde procedía*, lo que origina los llamados **efectos de grupos vecinos**: efectos intramoleculares que influyen en una reacción a través de una participación directa de un grupo cercano al centro de reacción; es decir, por medio de un movimiento dentro de la longitud de un enlace.

Los efectos de grupos vecinos implican el mismo proceso básico que las transposiciones. De hecho, en muchos casos hay una transposición, pero queda *oculta*. Lo que se observa puede ser:



Pero lo que realmente sucede es:



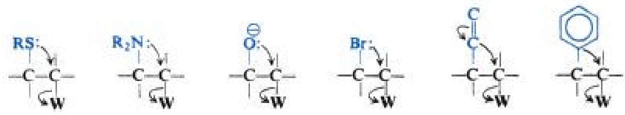
I

El grupo vecino, actuando como nucleófilo interno, ataca el carbono del centro de reacción: se pierde el grupo saliente y se forma un *intermediario cíclico* (I), generalmente un catión. Este sufre un ataque por un nucleófilo externo para dar el producto. La estereoquímica global queda determinada por el modo de formación del ion cíclico y su forma de reaccionar, y difiere típicamente de la estereoquímica observada en un ataque simple por un nucleófilo externo.

En la transposición del 3-bromo-2-butanol vimos un ejemplo característico de esta estereoquímica «anormal». Allí, el proceso básico era el mismo que en una transposición: un ataque nucleofílico (1,2) intramolecular. De hecho, *hubo* una transposición, pues el bromo migró de un carbono al próximo en la mitad de las moléculas formadas.

Aparte de la estereoquímica, aquí puede haber algo más. Si un grupo vecino ayuda a desplazar al grupo saliente —esto es, da ayuda anquimérica—, con frecuencia acelera la reacción considerablemente. Así, la participación de grupos vecinos es revelada muchas veces por una *clase especial de estereoquímica* o por una *elevada velocidad de reacción poco común*, y frecuentemente por ambas cosas.

Si un grupo vecino forma un catión cíclico, debe tener electrones para constituir el enlace adicional; éstos pueden ser *pares no compartidos* sobre átomos como azufre, nitrógeno, oxígeno o bromo; pueden ser *electrones* π de un enlace doble o de un anillo aromático; o, en algunos casos, incluso *electrones* σ.



Al realizar su ataque nucleofílico, un grupo vecino compite con moléculas externas que, a menudo, son nucleófilos intrínsecamente mucho más poderosos. Sin embargo, la evidencia indica claramente que el grupo vecino —por su poder nucleofílico— goza de mucha ventaja sobre estos nucleófilos externos. ¿A qué se debe esto? La respuesta es bien sencilla: *porque se encuentra allí.*

El grupo vecino está en la propia molécula, en la posición adecuada para el ataque, y con ello se presentan las ventajas que mencionamos con anterioridad: «concentración efectiva» elevada, entropía de activación favorable, ausencia de interferencia por moléculas de disolvente. La reorganización de electrones —cambios en el solapamiento— que acompaña a la reacción, es más sencilla en este sistema cíclico. Es evidente que el efecto de grupos vecinos es un efecto sinfórico del tipo más sencillo. El sustrato y el reactivo ya son parte de la misma molécula, y lo único que necesita para tenerlos en la relación espacial correcta es la rotación de un enlace carbono-carbono.

Volvamos a la sustitución nucleofílica y veamos la evidencia de la existencia real de la ayuda anquimérica. Para lograrlo, no trataremos alcoholes, sino otros sustratos.

20.4 Efectos de grupos vecinos: velocidad de reacción. Ayuda anquimérica

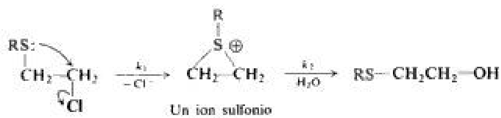
Al igual que otros halogenuros de alquilo, el gas mostaza (sulfuro de 2,2'-diclorodietilo) también es hidrolizable. Sin embargo, esta hidrólisis es extraordinaria en varios aspectos: (a) la cinética es de primer orden, la velocidad es independiente de la concentración de la base añadida, y (b) aunque el sustrato es primario, éste es *enormemente* más rápido que la hidrólisis de cloruros de alquilo primarios corrientes.

$$ClCH_2CH_2{-}S{-}CH_2CH_2Cl \xrightarrow{H_2O} ClCH_2CH_2{-}S{-}CH_2CH_2OH$$

Sulfuro de 2,2'-diclorodietilo — Sulfuro de 2-hidroxi-2'-clorodietilo

Ya hemos visto este tipo de cinética en las reacciones S_N1, por lo que en forma general conocemos su significado: en el paso determinante de la velocidad, el sustrato reacciona unimolecularmente para formar un intermediario, que reacciona velozmente con el disolvente u otro nucleófilo; pero, ¿cuál es el intermediario? Difícilmente puede ser un carbocatión. Un catión primario es muy inestable y casi imposible de generar, por lo que los cloruros de alquilo primarios reaccionan generalmente por S_N2, y en este caso tenemos azufre que atrae electrones para desestabilizar más un carbocatión.

Se trata de otro ejemplo del efecto de grupo vecino, que se delata por *la velocidad de la reacción*, no por la estereoquímica. El azufre ayuda a expulsar al ion cloruro, formando un *ion sulfonio* cíclico en este proceso. Tan pronto como se forma, este intermediario reacciona con agua para dar el producto.



Un ion sulfonio

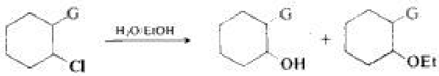
$k_2 \gg k_1$

En consecuencia, la reacción comprende la formación de un catión, pero no de un carbocatión muy inestable con su carbono electrónicamente deficiente; se trata en realidad de un catión, donde *cada átomo tiene un octeto de electrones*. Los iones sulfonio de cadena abierta, R_3S^+, son moléculas estables bien conocidas, donde, a causa de la tensión angular, el ion sulfonio es menos estable y muy reactivo. Sigue siendo muchísimo más estable y fácil de formar que un carbocatión.

El primer paso, el que determina la velocidad, es unimolecular, pero tiene carácter de S_N2. Como en otros halogenuros primarios, para ayudar a expulsar al grupo saliente se necesita un nucleófilo. En este caso, el nucleófilo es parte de la misma molécula. El azufre tiene electrones no compartidos, por lo que es muy nucleofílico, y lo que es importante, *se encuentra* allí, en la posición adecuada para el ataque, de ahí su enorme aumento de la velocidad de reacción.

Hay mucha evidencia adicional que refuerza el postulado de que el efecto del azufre vecino se debe a ayuda anquimérica. En etanol-agua, el cloruro de ciclohexilo sufre solvólisis para generar una mezcla de alcohol y éter. Como es usual para sustratos alquílicos secundarios, la reacción es S_N1 con ayuda nucleofílica del disolvente (véase Sec. 6.9). Un grupo C_6H_5S— ubicado en el carbono adyacente puede acelerar considerablemente la

reacción, *pero sólo si es trans con respecto al cloro.* De hecho, el cloruro *cis*-sustituido reacciona más lentamente que el compuesto no sustituido.



Velocidad relativa de reacción

G: *trans*-C_6H_5S ≫ H > *cis*-C_6H_5S
70 000 1.00 0.16

Es evidente que el grupo sulfuro *trans* proporciona una ayuda anquimérica fuerte. ¿Por qué no lo hace el sulfuro *cis*? La respuesta está en el examen de modelos moleculares. Al igual que otros nucleófilos, un grupo vecino ataca al carbono por el lado opuesto al del grupo saliente. En un compuesto de cadena abierta, como es el gas mostaza —o cualquiera de los diastereómeros del 3-bromo-2-butanol—, por medio de una rotación en torno a un enlace carbono-carbono, el grupo vecino puede quedar en la posición apropiada para un ataque por atrás: *anti* con respecto al grupo saliente (Fig. 20.4*a*). Pero en los derivados del ciclohexano, los sustituyentes 1,2 sólo son *anti* entre sí cuando ocupan posiciones axiales: posibles sólo para sustituyentes *trans* (Fig. 20.4*b*). Por consiguiente, sólo el cloruro *trans* presenta el efecto del grupo vecino, o la ayuda anquimérica del azufre. El isómero *cis* reacciona sin esta ayuda por parte del azufre. Por efecto inductivo de atracción de electrones, el azufre frena de hecho la formación del carbocatión y, con ello, la velocidad de la reacción.

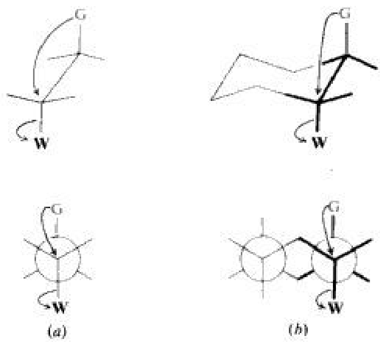


Fig. 20.4 Ayuda anquimérica. (*a*) Para el ataque por atrás, se requiere relación *anti* entre grupos vecino y saliente. (*b*) En derivados del ciclohexano, sólo los sustituyentes *trans*-1,2 pueden adquirir relación *anti*.

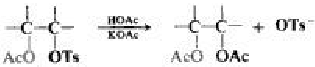
Veamos otro ejemplo de solvólisis. Un sistema estudiado a menudo es aquel donde el disolvente es ácido acético, CH_3COOH (a menudo representado HOAc), y el sustrato es ya conocido alquil-éster de un ácido sulfónico: un tosilato, ROTs; un brosilato, ROBs; etc. La pérdida del anión sulfonato débilmente básico, con mayor o menor ayuda nucleofílica del disolvente, genera un catión —como parte de un par iónico— que se combina con el

disolvente para dar el producto. El producto es un alquil éster del ácido acético, o *acetato* de alquilo. Una solvólisis como ésta se denomina *acetólisis*, o ruptura mediante ácido acético.

$$\mathrm{R{-}OTs} \xrightarrow[\mathrm{NaOAc}]{\mathrm{HOAc}} \mathrm{R{-}OAc} + \mathrm{OTs}^-$$

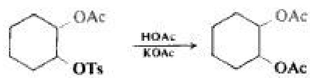
Tosilato de alquilo   Acetato de alquilo

Consideremos ahora el caso especial de un sustrato que no sólo es un tosilato, sino también un acetato. En esta reacción, el grupo saliente es el tosilato. El acetato fuertemente básico es un grupo saliente muy pobre, y permanece en la molécula, aparentemente sin hacer nada. Así, el producto de la acetólisis es un *di*acetato.



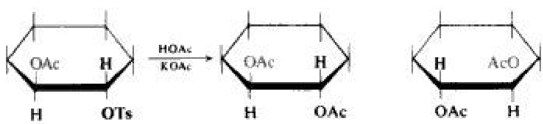
Un acetoxi-tosilato   Un diacetato

Cuando se calienta el tosilato de 2-acetoxiciclohexilo en ácido acético, se obtiene, como es de esperar, el diacetato del 1,2-ciclohexanodiol. El reactivo existe como diastereómero y lo que ocurre, incluida la velocidad, depende del diastereómero con que se trabaje. El tosilato



Tosilato de 2-acetoxiciclohexilo   Diacetato del 1,2-ciclohexanodiol

cis da principalmente el diacetato *trans*: la reacción procede como es usual en una sustitución nucleofílica, con inversión predominante. Sin embargo, el tosilato *trans* también produce el diacetato *trans*; aparentemente, la reacción sucede con *retención*, lo que es poco común para una sustitución nucleofílica y contrario a lo que se observa para el isómero *cis*. Dos evidencias indican lo que sucede: (a) el tosilato *trans* ópticamente activo da diacetato *trans*



Tosilato de (+)-*trans*-2-acetoxiciclohexilo
Opticamente activo

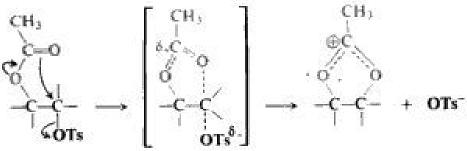
Diacetato del *trans*-1,2-ciclohexanodiol
Racémico

ópticamente inactivo, y (b) el tosilato-*trans* reacciona *800 veces más rápido que el isómero cis*. Observamos aqui un tipo especial de estereoquímica *más* una velocidad de reacción poco común: las dos manifestaciones de un efecto de grupo vecino.

El grupo vecino es acetoxi, que contiene oxígeno con electrones no compartidos. Mediante un ataque nucleofílico por atrás, el acetoxi ayuda a expulsar el anión tosilato (paso 1), y al hacerlo invierte la configuración en el carbono atacado. Se forma un *ion acetoxonio*. Este intermediario simétrico sufre un ataque nucleofílico del disolvente (paso 2) en cualquiera

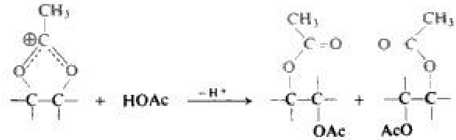
de los dos carbonos —nuevamente con inversión— para generar el producto. Resultado: retención en ambos carbonos para la mitad de las moléculas, e inversión en ambos carbonos para la otra mitad.

(1)



Un ion acetoxonio

(2)



El tosilato-*cis* no puede asumir la conformación diaxial necesaria para el ataque por atrás del acetoxi, por lo que no hay un efecto de grupo vecino. La estereoquímica es normal, y la reacción mucho más lenta que para el tosilato-*trans*.

En la acetólisis, los tosilatos de 2-acetoxiciclohexilo presentan las siguientes reactividades, comparadas con el tosilato de ciclohexilo no sustituido:

Tosilato de ciclohexilo	>	Tosilato de *trans*-2-acetoxiciclohexilo	>	Tosilato de *cis*-2-acetoxiciclohexilo
1.00		0.30		0.000 45

La reacción del tosilato-*cis* es mucho más lenta que la del tosilato de ciclohexilo, lo que es fácil de comprender: la poderosa atracción de electrones por el acetoxilo hace más lenta la formación del carbocatión en el proceso S_N1. La reacción del tosilato *trans*, aunque mucho más rápida que la de su diastereómero, es de todos modos algo más lenta que la del tosilato de ciclohexilo. ¿No debería ser mucho más *rápida* la reacción con ayuda anquimérica que la del tosilato no sustituido, que carece de tal ayuda? La respuesta es: *no necesariamente*. No debemos olvidar el efecto polar del sustituyente acetoxi: aunque sea del tipo S_N2, el ataque del acetoxilo tiene considerable carácter S_N1 (véase Sec. 8.15); la desactivación originada por una atracción de electrones tiende a anular la activación debida a la ayuda anquimérica. El tosilato *cis* es electrónicamente similar al *trans* y representa un estándar mucho más adecuado para medir la ayuda anquimérica. (Este aspecto será estudiado más ampliamente en la siguiente sección.)

En la sección 8.15 dijimos que la orientación de la apertura de anillos tensos, como los de los iones halogenonio o de los epóxidos protonados, indica un carácter S_N1 considerable en el estado de transición. Pero si la *apertura* anular tiene carácter S_N1, entonces también debe tenerlo el *cierre* anular, de acuerdo con el principio de reversibilidad microscópica —como en el ataque intramolecular por el grupo acetoxi—. Y recordemos que es el paso del cierre anular el que determina la velocidad de reacción total.

Una vez más, apréciese la similitud básica entre un efecto de grupo vecinal y la estabilización de un carbocatión incipiente por resonancia (Secs. 10.14 a 10.16). En ambos casos, un átomo o grupo cercano proporciona electrones a un carbono que se está haciendo deficiente en electrones debido a la partida del grupo saliente. En ambos casos, los electrones pueden ser un par no compartido en el átomo vecino: un átomo de oxígeno, azufre, o halógeno. Además, este átomo, aunque electronegativo, puede acomodar mejor la carga positiva en desarrollo que el carbono, debido a la conservación de un octeto electrónico (Sección 10.15). La diferencia entre estos efectos consiste en la *manera* de entregar los electrones donde se necesitan: en el efecto de resonancia, por solapamiento lateral de orbitales; en el de grupos vecinos, por transporte hacia el lugar de reacción.

La similitud va aún más lejos. Vimos que un efecto de resonancia no sólo puede comprender pares no compartidos sobre un átomo como el oxígeno, sino también electrones proporcionados por carbono e hidrógeno: electrones π y aún σ. Como veremos en el capítulo 32, el carbono y el hidrógeno también pueden suministrar electrones en efectos de grupos vecinos.

Pasemos ahora a reacciones totalmente diferentes que involucran distintos tipos de compuestos y observemos que encontraremos un patrón de conducta semejante al que acabamos de estudiar.

20.5 Hidrogenación homogénea. Complejos de metales de transición

En la sección 8.3 describimos brevemente la hidrogenación catalítica de dobles enlaces carbono-carbono, catalizada por complejos orgánicos de metales de transición. Ahora estudiaremos con mayor detalle esta reacción para ver cómo funciona este tipo de catalizadores y ver otro ejemplo de sinforia.

En 1951, se preparó por primera vez el compuesto orgánico del hierro, *ferroceno* (Sección 13.10), y en 1952 se había establecido su estructura. La inesperada estabilidad de este compuesto, y el tipo (entonces) inusitado de uniones entre el hierro y carbono interesaron a los químicos y se revolucionó el campo de los complejos orgánicos de metales de transición.

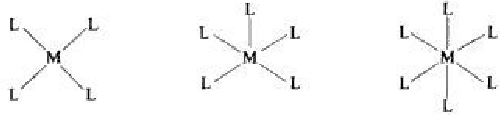
Tomó cuerpo una amplia teoría de los mecanismos de reacción de estos compuestos «inorgánicos»; en su forma y rápido desarrollo, esta teoría se comparó con la de las reacciones orgánicas, cuyos orígenes se remontan a más de 20 años. Desde luego, estas sustancias *son* técnicamente orgánicas, puesto que contienen carbono. La distinción se halla en el elemento, en torno al cual se centra la reacción: un metal de transición o carbono.

Compuestos inorgánicos o no, en la actualidad estos complejos de metales de transición son de importancia creciente para los químicos orgánicos como catalizadores de un poder y selectividad sin precedentes. Nos interesaremos en ellos por su utilidad y por el hecho de que su modo de acción se ajusta a un esquema básico de reactividad química que se extiende hasta la acción de las enzimas en organismos vivos: es decir, desde la química «inorgánica» hasta la más «orgánica» —en el sentido clásico— de toda la química.

¿Cómo funcionan estos complejos metálicos? Como siempre, comenzamos por el examen de sus *estructuras*.

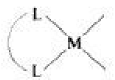
Por definición, los metales de transición tienen capas externas (d y a veces f) sólo parcialmente llenas, y son estos lugares enlazantes vacíos —esta «insaturación»— lo que permite que los metales actúen como catalizadores.

Un complejo metálico está formado por el metal y por ciertos iones y moléculas, llamados *ligantes* (del latín: *ligare*, «unir»), sujetos por aquél. Cada ligante (L) está unido al metal por solapamiento de un orbital vacío del metal con otro ocupado del ligante. (A veces, aparte de este enlace σ también hay uno π, que involucra el solapamiento de un orbital lleno del metal con uno vacío del ligante, llamado *retro-enlace*.) Por tanto, las uniones son covalentes, con grados variables de carácter iónico, dependiendo del grado en que las cargas positivas y negativas del metal y los ligantes ayudan a mantenerlos juntos.



M = metal de transición L = ligante

En algunas moléculas ligantes hay más de un átomo con un par de electrones que puede ser compartido con el metal. El ligante tiene más de un lugar enlazante, por lo que se dice que es *bidentado, tridentado*, etc. Tal ligante puede, por formación de un anillo, sujetar el metal —entre sus «dientes»— mediante dos (o más) de sus lugares enlazantes:



Quelación: *estabiliza mucho al ion complejo*

El enlazamiento de este tipo se llama **quelación** (del griego: *chele*, «pinzas»). La quelación da, en general, un complejo mucho más estable que el formado por el enlace de ligantes análogos separados. [Ejemplos de la quelación de metales son la *clorofila* (Sec. 35.1) y la *hemina* (Sec. 40.15).]

El arreglo espacial de un complejo metálico depende de los orbitales utilizados para unir los ligantes, que, a su vez, dependen del metal implicado y del número de ligantes que enlaza. En la figura 20.5 se ilustran algunas disposiciones comunes de estos ligantes (L) y la manera de representar sus configuraciones.

Estos ligantes no tienen participación directa en la reacción que se cataliza, pero su presencia sobre el metal es absolutamente necesaria. Al igual que los sustituyentes en una molécula orgánica, los ligantes pueden ayudar a determinar el curso de una reacción por

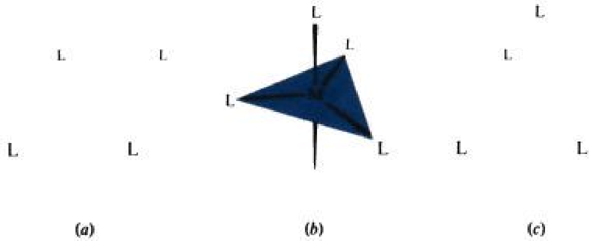


Fig. 20.5 Algunas configuraciones observadas normalmente para complejos de metales de transición. (*a*) Plana cuadrada: cuatro ligantes (L). (*b*) Bipirámide trigonal: cinco ligantes. (*c*) Octaédrica (dos pirámides cuadradas base con base): seis ligantes.

medio de su efecto electrónico o estérico, su lipofilicidad, o su quiralidad. Estabilizan el complejo, modifican su reactividad, le dan solubilidad en disolventes orgánicos e incluso pueden lograr la estereoselectividad en el producto formado.

Finalmente, y fuera de esta *esfera de coordinación*, se encuentran todos los contraiones necesarios para equilibrar cualquier carga neta, positiva o negativa, que pueda residir sobre el complejo metálico.

Primero, el metal ejerce su efecto catalítico acercando el sustrato y el reactivo. Hace esto estableciendo enlaces con ellos. De este modo, los reactivos pasan a constituirse en ligantes en un nuevo complejo metálico, a menudo ocupando el lugar de algunos de los ligantes originales. Al formar estos enlaces, el metal puede modificar profundamente uno o ambos reactivos: por ejemplo, puede romper la unión del hidrógeno molecular, H_2, y enlazar dos iones hidruro como ligantes separados.

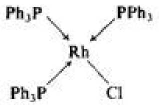
Ahora, el metal, al sujetar los reactivos justo en la relación espacial adecuada, les permite que interactúen, a menudo en varios pasos, para generar el producto, que entonces se aleja, por lo que el complejo metálico queda nuevamente disponible para iniciar otro ciclo catalítico.

Como ilustración a lo expuesto, observemos de cerca un catalizador y veamos la forma en que se ejerce su efecto. Se trata del *catalizador de Wilkinson*, el más utilizado de todos para la hidrogenación homogénea. De este único ejemplo podemos aprender bastante sobre la manera de operar de estos catalizadores, que no sólo promueven la hidrogenación, sino también muchas otras reacciones.

Para estos fines es adecuado comenzar con este catalizador descubierto por el químico inorgánico *sir* Geoffrey Wilkinson (Imperial College, Londres). Wilkinson obtuvo el premio Nobel por su trabajo sobre la estructura del ferroceno, labor que, como ya dijimos, abrió las puertas a la «nueva» química de los complejos de metales de transición. Bajo el nombre de Wilkinson, en el libro *Who's Who* se encuentra la siguiente entrada «Pasatiempo: química orgánica».

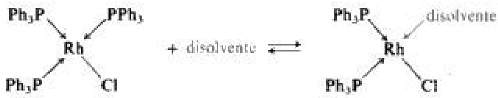
El catalizador de Wilkinson es un complejo del metal de transición rodio, llamado tris (trifenilfosfina) clororrodio (I), y su fórmula es $RhCl(PPh_3)_3$, donde Ph representa al fenilo,

C_6H_5. El ligante Ph_3P es trifenilfosfina. El fósforo pertenece a la misma familia del nitrógeno en el sistema periódico, y las fosfinas, Ph_3P, son estructuralmente similares a las aminas, R_3N, que, a su vez, derivan del amoniaco. Al igual que el nitrógeno del amoniaco y de las aminas, el fósforo de las fosfinas tiene un par de electrones no compartido que le confiere basicidad —más débil que la de los análogos nitrogenados—. Mediante este par de electrones se enlaza la trifenilfosfina al rodio.

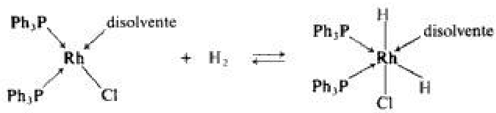


Tris(trifenilfosfina)clororrodio(I)
Catalizador de Wilkinson

Se cree que el complejo $RhCl(PPh_3)_3$ en solución intercambia reversiblemente un Ph_3P por una molécula de disolvente, ligada débilmente, para dar origen al complejo $RhCl(PPh_3)_2$ (disolvente).

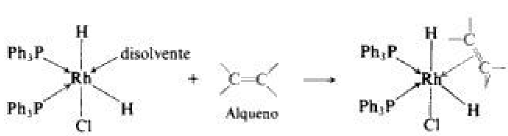


El catalizador se hace entrar en contacto con los reactivos, el alqueno y el hidrógeno molecular, H_2. En el paso (1) reacciona con el hidrógeno para formar el *dihidruro* complejo, $RhH_2Cl(PPh_3)_2$. Se ha roto el enlace H—H, y cada hidrógeno se enlaza por separado al rodio. [Para esto, el metal utiliza uno de sus pares de electrones, por lo que se oxida al estado de rodio(III).]

(1) 

Dihidruro complejo

A continuación, reacciona el alqueno (paso 2) con el complejo y se liga al rodio, quizá por desplazamiento de la molécula de disolvente.

(2) 

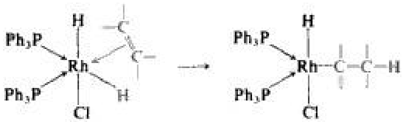
Complejo π con el alqueno

El enlace alqueno-metal implica el solapamiento de un orbital vacío del metal con la nube π del alqueno; el rodio está unido no a uno solo de los carbonos del alqueno, sino a ambos.

Se ha demostrado la existencia de este tipo de enlace entre compuestos con electrones π —alquenos, aromáticos— y moléculas ácidas de muchos tipos —el ion plata, por ejemplo, o halógenos—. Esos **complejos π** han sido detectados espectroscópicamente y, en algunos casos, se han aislado. El ferroceno ya mencionado es un complejo π, y el interés que despertó se debió principalmente a este hecho: la fuerte unión entre el hierro y la nube π de la mitad orgánica (Sec. 13.10). La formación reversible de complejos π ha sido considerada como paso preliminar de la reacción de muchos electrófilos con alquenos y compuestos aromáticos.

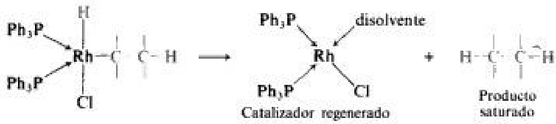
En este punto ambos reactivos están enlazados al rodio, por lo que puede suceder la hidrogenación. Se transfieren ambos hidrógenos a los dos carbonos doblemente enlazados —no de forma simultánea, sino de uno en uno, en dos reacciones separadas.

En el paso (3) emigra un hidrógeno desde el metal hacia uno de los carbonos con doble enlace. El otro carbono del doble enlace se liga al metal mediante un enlace σ, y se ha formado un alquilo metálico.

(3) 

Este paso puede interpretarse de varias maneras: como un desplazamiento 1,2 de hidrógeno desde el metal al carbono, o como una adición de hidrógeno y del metal al doble enlace carbono-carbono. A menudo se considera como una *inserción* del alqueno en el enlace metal-hidrógeno. Tal inserción de un alqueno en un enlace metal-ligante es un paso clave en procesos catalizados importantes distintos de la hidrogenación (Secs. 20.8 y 36.6).

Ahora, en el paso (4), el segundo hidrógeno emigra desde el metal al carbono: esta vez al que todavía está unido al metal —el segundo de los carbonos alquénicos originales—. Se ha completado la adición de hidrógeno y el producto saturado abandona la esfera de coordinación del catalizador regenerado. [El metal ha recuperado los electrones que empleó para escindir el H_2, siendo reducido a su estado original de rodio(I).]

(4) 

El mecanismo descrito está fuertemente respaldado por evidencias de muchos tipos, incluyendo estudios cinéticos. Los intermediarios postulados se detectaron en solución y, en algunos casos, se aislaron incluso al establecer sus estructuras con métodos espectroscópicos (principalmente RMN, Cap.16) y análisis mediante rayos X. Una de las ventajas enormes de la catálisis homogénea sobre la heterogénea *es su posibilidad* de permitir estudiar los mecanismos de reacción y, usando el poder que confiere este conocimiento, hacer posible la modificación de los catalizadores para lograr objetivos que antes eran imposibles.

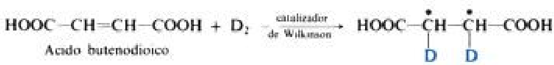
La reacción de adición que acabamos de estudiar es diferente de la sustitución nucleofílica de las secciones anteriores y, en este caso, el elemento central es un metal de transición, en lugar de un carbono. Sin embargo, el factor que está operando es *exactamente*

el mismo: sinforia. Los átomos reaccionantes se mantienen en la posición apropiada —por medio de un carbono o de un metal de transición— para que ocurra la reacción.

Hemos visto el aspecto de la reactividad de la hidrogenación homogénea: por qué ocurre la reacción; sin embargo, como en los efectos de grupos vecinos, también hay un aspecto estereoquímico que estudiaremos.

20.6 Estereoquímica de la hidrogenación homogénea: diastereoselectividad

Consideremos la hidrogenación homogénea con el catalizador de Wilkinson del ácido dicarboxílico no saturado *ácido butenodioico.* El hidrógeno utilizado no es el ordinario, sino deuterio, D_2. Se genera el *ácido butanodioico* saturado que contiene dos átomos de deuterio.



Acido butenodioico

Acido (2,3-D_2)butanodioico

En la reacción se generan dos centros quirales y se puede demostrar fácilmente que el producto puede existir como un compuesto *meso* y un par de enantiómeros.

El reactivo también existe como estereoisómeros: un par de isómeros geométricos. A éstos se les da siempre sus nombres comunes de *ácido maleico* (al isómero *cis*) y *ácido fumárico* (al isómero *trans*).

Si comenzamos con ácido maleico, obtenemos *solamente* el ácido butanodioico *meso*; no se obtiene nada de la modificación racémica.

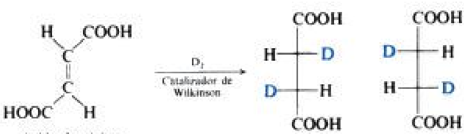


Acido maleico
Acido *cis*-butenodioico

I
Acido *meso*-(2,3-D_2)butanodioico

La reacción es completamente *estereoselectiva* (Sec. 9.2). Puesto que la selectividad se efectúa entre productos diastereómeros, se considera del tipo llamado *diastereoselectividad.*

Por otra parte, si comenzamos con ácido fumárico, *sólo* obtenemos el ácido butanodioico racémico.



Acido fumárico
Acido *trans*-butenodioico

II (2*R*,3*R*) III (2*S*,3*S*)

Acido *rac*-(2,3-D_2)butanodioico

Materiales de partida estereoquimicamente distintos reaccionan así de manera diferente: dan productos estereoquímicamente diferentes. La reacción no sólo es estereoselectiva; también es *estereoespecífica*.

Vimos que las adiciones estereoselectivas son de dos tipos *syn* y *anti* (Sec. 9.5), dependiendo de si los grupos que se adicionan quedan unidos a la misma cara o a caras opuestas del doble enlace. En el capítulo 9 estudiamos ejemplos de las adiciones *syn* y *anti*. ¿De qué tipo es la hidrogenación homogénea?

El examen de las estructuras involucradas nos muestra que la hidrogenación con catalizador de Wilkinson implica adición *syn*. Veamos que es así: si comenzamos con ácido maleico (Fig. 20.6) podemos unir ambos hidrógenos a la misma cara del doble enlace de dos maneras distintas: por la parte de arriba (*a*), o por la de abajo (*b*). Por cualquiera de las formas que elijamos, obtenemos I, que reconocemos como el producto *meso*.

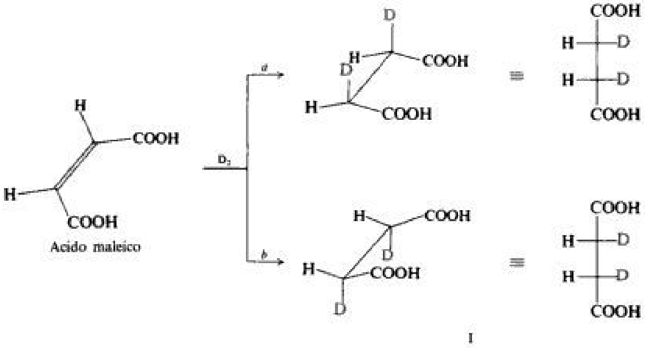
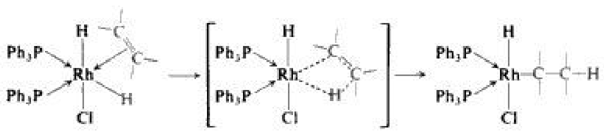


Fig. 20.6 Adición *syn* al ácido maleico. La unión como en (*a*) o (*b*) da el producto *meso*.

Comenzando con ácido fumárico (Fig. 20.7), nuevamente podemos unir los hidrógenos a la misma cara del doble enlace de dos maneras distintas. La unión por arriba, la vía (*c*) da el enantiómero II; por abajo, la vía (*d*) da el enantiómero III. Puesto que (*c*) y (*d*) son igualmente probables cualquiera que sea el mecanismo utilizado, obtenemos la modificación racémica.

La adición *syn* global observada se interpreta de la manera siguiente: en el paso (3) se unen el metal y un hidrógeno simultáneamente a los carbonos del doble enlace. Debido a la yuxtaposición de metal e hidrógeno —están ligados entre sí en el reactivo—, esta adición,

(3)



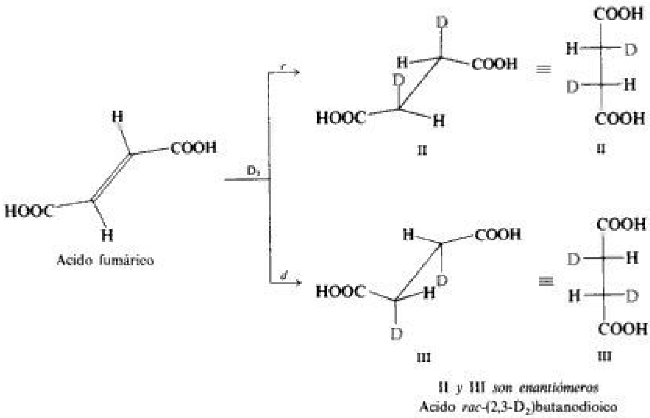
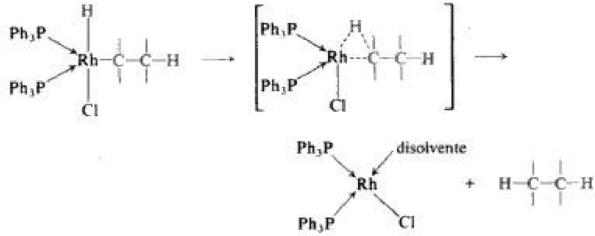


Fig. 20.7 Adición *syn* al ácido fumárico. La unión como en (*c*) o (*d*) es igualmente probable y da la modificación racémica.

por razones geométricas, se lleva a cabo necesariamente en la misma cara del doble enlace. Por tanto, este paso involucra una adición *syn*.

En el paso (4) emigra un hidrógeno del metal al carbono y, al hacerlo, se une a la misma cara del carbono que estaba ligada al metal; esto es, hay un ataque *frontal* que conduce a una *retención* de configuración en torno al carbono. La alternativa, el ataque por atrás, es imposible, nuevamente por consideraciones geométricas; el hidrógeno se mantiene cerca de la cara delantera del carbono por el metal, que, en el estado de transición, se halla ligado tanto al hidrógeno como al carbono.

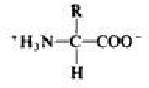
(4)



El resultado neto de la adición *syn* en el paso (3) y la retención de configuración en el paso (4) es una adición *syn* total en la hidrogenación. Una u otra cara del alqueno está sujeta al metal en el complejo metal-alqueno inicial, y a esa cara se fijan ambos hidrógenos.

20.7 Estereoquímica de la hidrogenación homogénea: enantioselectividad

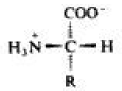
Tratemos ahora otro aspecto de la estereoquímica de la hidrogenación homogénea. Usemos como ejemplo una reacción de gran importancia práctica: la síntesis de aminoácidos. Los aminoácidos son las piezas con las cuales se construyen aquellas moléculas vitales gigantes llamadas proteínas (Cap. 40). Tienen la fórmula general:



Un aminoácido

Con excepción del caso más simple, en el que R es H, un aminoácido contiene un centro quiral —el carbono (carbono *alfa*)—, por lo que puede existir como par enantiómero. Tal como se prepara de ordinario, con un sustrato y reactivos ópticamente inactivos, se obtiene, por supuesto, un aminoácido en cantidades iguales de dos enantiómeros; es decir, en forma de modificación racémica.

Pero los aminoácidos naturales —los que componen las proteínas— no son racémicos, sino ópticamente activos. Se encuentran solamente en una de sus formas enantiómeras, la cual tiene, con raras excepciones, y por razones que se verán más adelante la configuración absoluta designada como L.

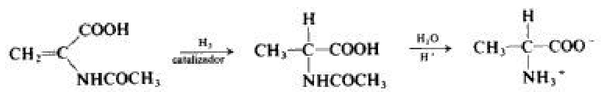


L-Aminoácido

Así pues, para preparar una proteína sintética, es necesario comenzar con aminoácidos que sean ópticamente activos y de la configuración correcta. Si los aminoácidos sintéticos fueron preparados con métodos ordinarios, deben ser resueltos (Sec. 4.27) antes de poderlos utilizar: una etapa adicional, a veces difícil, y que implica la pérdida de la mitad del material.

Evidentemente, se hace necesaria una síntesis para aminoácidos que dé directamente sólo un enantiómero, es decir, una síntesis *enantioselectiva*. En trabajos realizados desde aproximadamente 1970 se desarrolló tal síntesis, basada en la hidrogenación con catálisis homogénea.

Consideremos la síntesis del aminoácido sencillo *alanina* partiendo de la materia prima no saturada (y aquiral) IV.



Acido 1-acetamido-propenoico IV — Acetilalanina — Alanina

(El grupo acetilo, $—COCH_3$, se emplea a menudo para *proteger* el grupo amino; se elimina con facilidad en la etapa final por hidrólisis.) En el paso de la hidrogenación se genera un centro quiral; el enantiómero obtenido depende de la cara a la que se añade el hidrógeno en IV. (El compuesto IV contiene caras enantiotópicas, Sec. 22.6.)

Como se ilustra en la figura 20.8, la unión desde arriba, por la vía (*e*), produce el enantiómero V; la adición por abajo, por la vía (*f*), da el enantiómero VI. El examen indica que V tiene la configuración L, por lo que el isómero ocurre naturalmente.

Pues bien, si utilizamos el catalizador de Wilkinson ordinario, ópticamente inactivo, descrito hasta ahora, cabe esperar que la adición a ambas caras sea igualmente probable, obteniendo así la modificación racémica. Naturalmente, esto es lo que ocurre.

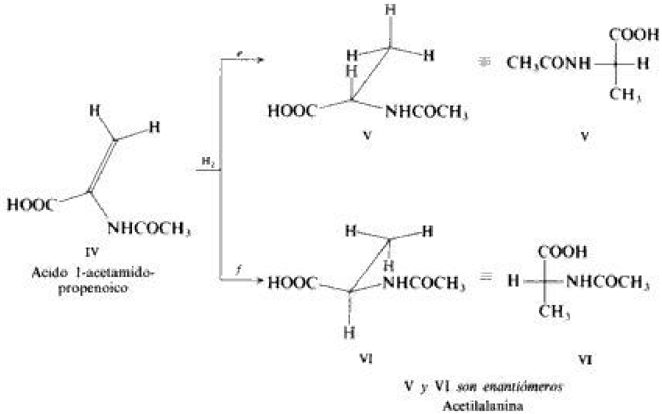
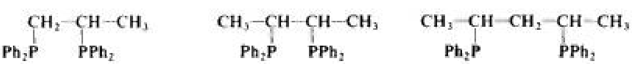


Fig. 20.8 Generación de un centro quiral por adición a caras enantiotópicas de un doble enlace carbono-carbono.

No obstante, supongamos la modificación del catalizador para que sea ópticamente activo: los reactivos unidos al metal estarían reaccionando ahora *en un medio quiral* —la esfera de coordinación quiral del metal—. En estas condiciones, es de suponer, hasta cierto punto, que habrá formación preferente de uno de los dos enantiómeros; esto es, que habrá enantioselectividad.

¿Cómo puede hacerse que un complejo se vuelva ópticamente activo? La respuesta es, por supuesto, preparar un catalizador que contenga un *ligante ópticamente activo*. Se han desarrollado varios de tales ligantes, muchos de ellos por Brice Bosnich (Universidad de Toronto). Por ejemplo:



1,2-Bis(difenilfosfino)-propano
Profos

2,3-Bis(difenilfosfino)-butano
Quirafos

2,4-Bis(difenilfosfino)-pentano
Sesgofos

Estos ligantes son bidentados y se quelan con rodio para dar catalizadores ópticamente activos. Los resultados logrados por el empleo de estos catalizadores han sido espectaculares. Se han preparado aminoácidos y otros tipos de compuestos con sustancias no saturadas aquirales con un grado de enantioselectividad que rivaliza con el de las enzimas: en algunos casos se ha logrado una pureza óptica cercana al 100 %.

En relación con las síntesis enantioselectivas existen varios términos: *pureza óptica, rendimiento óptico* y *exceso enantiómero*. Todos ellos presuponen lo mismo: porcentaje del total que representa al enantiómero predominante, considerándose que el otro componente corresponde a la modificación racémica. Para calcular estos valores, simplemente dividimos la rotación óptica observada por la rotación del material ópticamente puro y multiplicamos por 100.

Podemos visualizar dos caminos distintos para que surja la enantioselectividad. Primero, podría haber enlazamiento preferencial del metal a una de las caras del alqueno en lugar de la otra: hay *mejor ajuste* del alqueno en la esfera de coordinación, por lo que se formaría preferencialmente un complejo π diastereómero en lugar del otro. O bien, se forman ambos complejos π, pero uno es más reactivo que el otro: la transferencia de hidrógeno es más rápida dentro de él, quizá porque hay mejor relación espacial entre el hidrógeno y el alqueno ligado. Estudios recientes indican que, al menos en un caso, esta última explicación sería la correcta.

La obtención del enantiómero puede controlarse por la elección de la configuración del ligante quiral: (*R*)-profos, por ejemplo, da aminoácidos de la configuración natural L, mientras que (*S,S*)-quirafos los produce con la configuración opuesta. Este método se emplea incluso industrialmente en la preparación de L-dopa, un aminoácido usado en el tratamiento del síndrome de Parkinson.

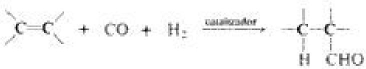


3-Metoxi-4-acetoxifenilalanina
L-Dopa
(Configuración *S*)

Se han desarrollado complejos metálicos para catalizar muchas reacciones distintas de la hidrogenación con la cualidad especial, en muchos casos, de la estereoselectividad. Esto es sólo el comienzo: la experimentación está aumentando de forma notable.

20.8 El proceso oxo

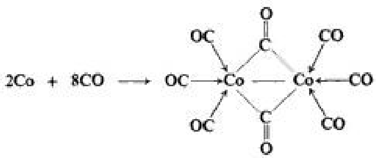
Vimos en la sección 17.6 que el *proceso oxo* es un método industrial importante para obtener alcoholes. En presencia del catalizador adecuado, los alquenos reaccionan con monóxido de carbono e hidrógeno, para generar aldehídos.



Un aldehído

Después de la reducción, los aldehídos producen alcoholes primarios.

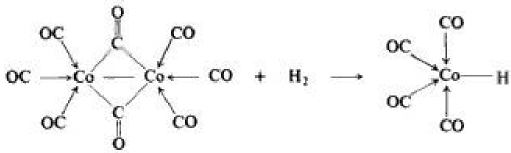
Para esta reacción, el catalizador oxo clásico es el octacarbonildicobalto, $Co_2(CO)_8$, que se obtiene por la reacción entre cobalto metálico y monóxido de carbono. Veamos como actúa este catalizador.



Octacarbonildicobalto

Se cree que en el proceso oxo se realizan en los siguientes pasos. El octacarbonildicobalto reacciona con hidrógeno (paso 1) para formar el hidruro complejo $CoH(CO)_4$, que es el catalizador activo. (Este es soluble en hidrocarburos, de modo que de nuevo estamos ante un

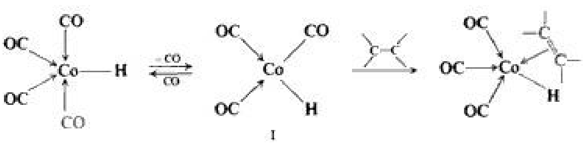
(1)



Octacarbonildicobalto Hidrurotetracarbonilcobalto

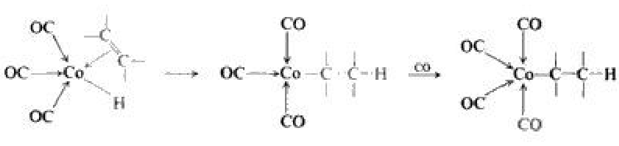
caso de catálisis homogénea.) Luego, el alqueno reemplaza (paso 2) a una molécula de monóxido de carbono para generar nuestro conocido complejo π.

(2)



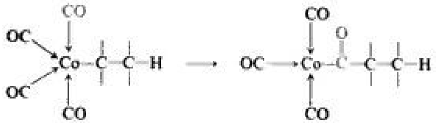
En este punto, el cobalto tiene como ligantes a tres unidades que deben reaccionar entre sí: alqueno, monóxido de carbono y un hidrógeno. Al igual que en la hidrogenación homogénea, el hidrógeno emigra ahora (paso 3) del cobalto a uno de los carbonos del doble enlace; simultáneamente, el otro carbono de la unión doble se liga al cobalto, formando un alquil-metal, que adquiere una molécula adicional de monóxido de carbono.

(3)



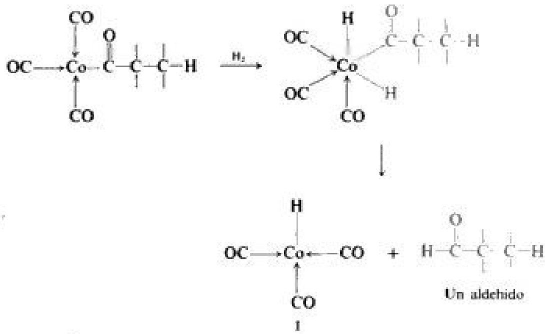
A continuación, el grupo alquilo recién formado emigra (paso 4) al carbono del monóxido ligante. Este es el paso clave, debido a que en él se forma un enlace carbono-carbono.

(4)



Ahora se absorbe hidrógeno (paso 5) para formar un dihidruro complejo. Uno de estos hidrógenos emigra al carbono del grupo C=O para generar una molécula de aldehido, que abandona la esfera de coordinación del catalizador regenerado.

(5)



Wilkinson descubrió que el complejo $RhH(CO)(Ph_3P)_3$, muy parecido a su catalizador de hidrogenación (Sec. 20.5), es aún más eficiente en la promoción del proceso oxo que el complejo de cobalto. Utilizando su catalizador encontró evidencia de una serie de pasos análogos a los recién expuestos.

En el proceso oxo se observa que el catalizador ejerce su efecto básicamente de la misma manera que en la hidrogenación catalítica. Encontraremos otros procesos análogos en la polimerización de Ziegler-Natta (Sec. 36.6).

20.9 Acción de las enzimas

Las enzimas son catalizadores para las reacciones implicadas en los procesos vitales: aceleran enormemente estas reacciones con un elevado grado de selectividad. Una enzima logra esto ligándose primero al sustrato. La molécula del sustrato se acomoda exactamente en una bolsa de la gigante y enroscada molécula de la enzima, donde se sujeta por una combinación de fuerzas: de Van der Waals; interacciones dipolo-dipolo, en particular puentes de hidrógeno, y enlaces iónicos. Estando ahora fijo en la posición correcta, el sustrato es atacado por el reactivo: un grupo funcional que es parte permanente de la enzima o una molécula que está temporalmente ligada a la molécula enzimática. (Véase, por ejemplo, Sec. 41.2.)

La semejanza con la acción de los complejos metálicos es notable. Un complejo metálico tiene una estructura mucho más simple que una enzima y se une al sustrato mediante fuerzas diferentes, pero el modo de acción es fundamentalmente el mismo: reunir al reactivo y al sustrato en la relación espacial adecuada; esto, que es común tanto para la acción enzimática como para la catálisis mediante complejos metálicos, es *sinforia*.

PROBLEMAS

1. Al tratarlo con hidróxido de sodio acuoso concentrado, el 2-cloroetanol se convierte en el epóxido, óxido de etileno.



Oxido de etileno Oxido de ciclohexeno

(a) Indicando todos los pasos, sugiera un mecanismo posible para esta reacción.

(b) Mediante modelos, indique el curso estérico que probablemente sigue.

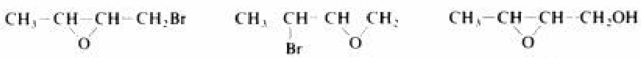
(c) Sugiera una razón para que el hidróxido de sodio convierta con facilidad el *trans*-2-clorociclohexanol en óxido de ciclohexeno, aunque transforme el *cis*-isómero en productos enteramente diferentes.

2. Explique detalladamente cada una de las observaciones siguientes:

(a) $CH_3CHClCH_2NEt_2 \xrightarrow{OH^-} CH_3CH(NEt_2)CH_2OH$

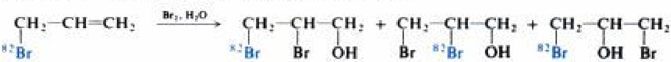
(b) *Ya sea* $CH_3CHOHCH_2SEt$ *o* $CH_3CH(SEt)CH_2OH \xrightarrow{HCl} CH_3CHClCH_2SEt$

(c) Al tratar *cualquiera* de los epóxidos I *o* II con OH^- acuoso, se obtiene el mismo producto, III.



I II III

3. Al reaccionar con agua de bromo, vimos (Cap. 8, Problema, 10) que el bromuro de alilo da principalmente el alcohol primario, $CH_2BrCHBrCH_2OH$, evidentemente porque hay atracción de electrones por parte del —Br ya presente en la molécula. Cuando el bromuro de alilo marcado con ^{82}Br sufre esta reacción, se obtienen los productos siguientes:



(55 %) (24 %) (21 %)

(a) ¿Cómo se justifica la formación del 24 % del producto con el ^{82}Br unido al C-2?

(b) Cuando se utiliza cloruro de alilo en forma similar, sólo se obtiene un 4 % del producto con la marca fijada al C-2. ¿Explique esta diferencia entre el cloruro y el bromuro?

4. Tanto el *cis* como el *trans*-2-bromociclohexanol se convierten en el mismo producto al ser tratados con HBr acuoso. ¿Cuál puede ser este producto? ¿Cómo se justifica su formación con ambos sustratos?

5. Justifique el hecho de que la adición de cloro y agua al ácido oleico (ácido *cis*-9-octadecenoico) seguida de un tratamiento con base produce el mismo epóxido (el mismo estereoisómero) que el tratamiento del ácido oleico con un peroxi-ácido.

6. Explique la estereoquímica observada para el proceso oxo en el problema 14 del capítulo 17.

7. (a) ***Disparlure***, la feromona sexual de la lagarta, se ha sintetizado de la siguiente manera.

n-$C_{10}H_{21}Br$ + $HC\equiv CNa$ ⟶ A ($C_{12}H_{22}$)
A + n-BuLi ⟶ B ($C_{12}H_{21}Li$)
5-metil-1-hexeno + HBr, peróxidos ⟶ C ($C_7H_{15}Br$)
C + B ⟶ D ($C_{19}H_{36}$)
D + H_2, catalizador de Lindlar E ($C_{19}H_{38}$)
E + un ácido peroxibenzoico ⟶ *disparlure* ($C_{19}H_{38}O$)
Ópticamente inactivo

¿Cuál es la estructura de disparlure?

(b) A diferencia del producto obtenido anteriormente, la feromona natural es ópticamente activa. Examinando la estructura de la molécula, explique a qué se debe la actividad óptica. Explique la formación de material ópticamente inactivo de (a).

(c) Una vía alternativa para llegar a disparlure implica el siguiente paso intermediario, que se realiza en presencia de tetraisopropóxido de titanio y tartrato de dietilo.

(Z)-2-tridecen-1-ol + t-BuO_2OH ⟶ F ($C_{13}H_{26}O_2$)
Hidroperóxido de t-butilo

¿Cuál es la estructura de F?

(d) Cuando en (c) se utiliza (−)-tartrato de dietilo, el F obtenido es ópticamente activo y da finalmente (+)-disparlure natural. ¿Cuál es el objeto del (−)-tartrato de dietilo en esta síntesis?

(e) El (+)-disparlure es un atrayente más potente que el material ópticamente inactivo obtenido por la síntesis (a). ¿Cómo se justifica en término generales este hecho?

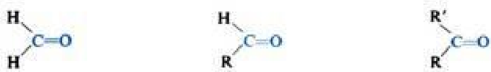
21

Aldehídos y cetonas

Adición nucleofílica

21.1 Estructura

Los aldehidos son sustancias de fórmula general RCHO; las cetonas son compuestos de fórmula general RR'CO. Los grupos R y R' pueden ser alifáticos o aromáticos. (En el aldehído, HCHO, R es H.)



Aldehidos   Una cetona

Los aldehidos y las cetonas contienen el grupo carbonilo, C=O, y a menudo se denominan colectivamente **compuestos carbonílicos**. *El grupo carbonilo es el que determina en gran medida la química de aldehídos y cetonas.*

No es de sorprender que aldehidos y cetonas se asemejen en la mayoría de sus propiedades. Sin embargo, el grupo carbonílico de los aldehídos contiene, además, un hidrógeno, mientras el de cetonas tiene dos grupos orgánicos. Esta diferencia estructural afecta a sus propiedades de dos formas: (a) los aldehidos se oxidan con facilidad; las cetonas sólo lo hacen con dificultad; (b) los aldehídos suelen ser más reactivos que las cetonas en adiciones nucleofílicas, reacciones estas últimas características de los compuestos carbonílicos.

Fig. 21.1 Configuración electrónica y forma molecular: el grupo carbonilo. Modelo del formaldehído, HCHO: dos aspectos.

Examinemos ahora la estructura del grupo carbonilo. Su carbono está ligado a otros tres átomos mediante enlaces σ, que, como utilizan orbitales sp^2 (Sec. 1.10), se mantienen en un plano que los separa entre sí 120°. El orbital p restante del carbono solapa un p del oxígeno para establecer un enlace π, por lo que el carbono y el oxígeno quedan unidos por un doble enlace. La parte inmediata de la molécula que rodea al carbono carbonílico es *plana*; el oxígeno, el carbono carbonílico y los dos átomos directamente enlazados a éste se encuentran en un plano.



Los electrones del doble enlace carbonílico mantienen unidos dos átomos de electronegatividad muy diferente, de modo que no son compartidos por éstos de igual forma. La nube π en especial, muy móvil, es fuertemente atraída por el átomo más electronegativo, el oxígeno.

Los hechos mencionados concuerdan con la descripción orbital del grupo carbonílico. Estudios espectroscópicos y de difracción electrónica de aldehídos y cetonas indican que el oxígeno, el carbono carbonílico y los otros dos átomos unidos a él se encuentran en un plano; los tres ángulos de enlace del carbono están muy próximos a los 120° (véase Fig. 21.1). Los momentos dipolares considerables de aldehídos y cetonas (2.3-2.8 D) indican que los electrones carbonílicos se comparten muy desigualmente. Más adelante veremos cómo la estructura del grupo carbonílico determina las propiedades físicas y químicas de aldehídos y cetonas.

21.2 Nomenclatura

Los nombres comunes de los **aldehídos** se derivan de los ácidos carboxílicos correspondientes. Sólo se reemplaza la terminación *ico* por *aldehído* y se elimina la palabra *ácido*. (Pueden encontrarse los nombres comunes de ácidos carboxílicos en Sec. 23.2.) Los aldehídos con cadenas ramificadas toman su nombre de derivados de cadenas rectas. Para indicar el punto de unión, se utilizan las letras griegas α-, β-, γ-, δ-, etc. El carbono α es el que tiene el grupo —CHO.

$$\overset{\delta}{C}-\overset{\gamma}{C}-\overset{\beta}{C}-\overset{\alpha}{C}-CHO$$ *Utilizado en nombres comunes*

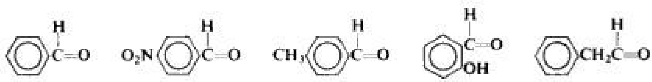
Los nombres IUPAC de los aldehídos siguen un patrón común: la cadena más larga que contiene el grupo —CHO se considera como estructura matriz y recibe su nombre de reemplazar la terminación *o* del alcano por *al*. La posición de un sustituyente se indica por un número, manteniéndose siempre el carbono carbonílico como C-1. Se observa que el C-2

$$\overset{5}{C}-\overset{4}{C}-\overset{3}{C}-\overset{2}{C}-\overset{1}{C}HO \qquad \textit{Utilizado en nombres IUPAC}$$

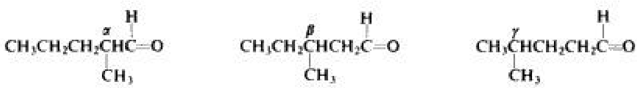
del nombre IUPAC corresponde al *alfa* del nombre común.



Formaldehido, Metanal · Acetaldehido, Etanal · Propionaldehido, Propanal · *n*-Butiraldehido, Butanal



Benzaldehido · *p*-Nitrobenzaldehido · *p*-Tolualdehido · Salicilaldehido (*o*-Hidroxibenzaldehido) · Fenilacetaldehido (Feniletanal)

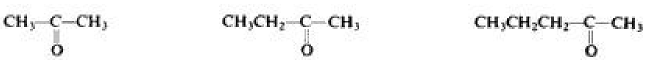


α-Metilvaleraldehido, 2-Metilpentanal · β-Metilvaleraldehido, 3-Metilpentanal · Isocaproaldehido, γ-Metilvaleraldehido, 4-Metilpentanal

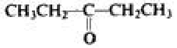
La cetona alifática más sencilla tiene el nombre común de *acetona*. Para la mayoría de las demás **cetonas** alifáticas se dan los dos grupos ligados al carbono carbonílico y se añade la palabra *cetona*. Una cetona con el grupo carbonílico enlazado con un anillo bencénico se denomina *fenona*, como se ilustra más adelante.

De acuerdo con el sistema IUPAC, la cadena más larga que contiene el carbonilo se considera estructura matriz, y recibe su nombre al reemplazar la terminación *o* del alcano correspondiente por *ona*. Las posiciones de los diversos grupos se indican con números, recibiendo el carbono carbonílico el más bajo posible.

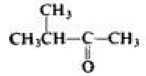
En ciertos compuestos polifuncionales puede indicarse la presencia del carbonilo por el prefijo *oxo*, y tienen un número para indicar la posición de éstos en la molécula.



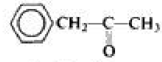
Acetona, Propanona · Etil metil cetona, Butanona · Metil *n*-propil cetona, 2-Pentanona



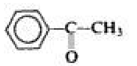
Dietil cetona
3-Pentanona



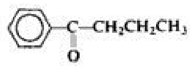
Isopropil metil cetona
2-Metil-2-butanona



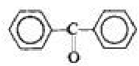
Bencil metil cetona
1-Fenil-2-propanona



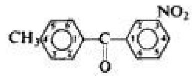
Acetofenona



n-Butirofenona



Benzofenona



3-Nitro-4'-metilbenzofenona

21.3 Propiedades físicas

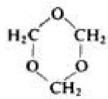
El grupo carbonílico polarizado convierte a aldehídos y cetonas en sustancias polares, por lo que tienen puntos de ebullición más elevados que los compuestos no polares de peso molecular comparable. Por sí mismas, no son capaces de unirse intermolecularmente por puentes de hidrógeno, debido a que sólo poseen hidrógeno unido a carbono. Como consecuencia de lo anterior, sus puntos de ebullición son inferiores a los de alcoholes y ácidos carboxílicos comparables. Así, por ejemplo, comparemos el *n*-butiraldehído (p.e. 76 °C) y la etil metil cetona (p.e. 80 °C) con el *n*-pentano (p.e. 36 °C) y el éter etílico (p.e. 35 °C) por un lado, y con alcohol *n*-butílico (p.e. 118 °C) y ácido propiónico (p.e. 141 °C), por el otro.

Los aldehídos y las cetonas inferiores son solubles en agua, probablemente por los puentes de hidrógeno que pueden establecerse entre las moléculas de disolvente y las de soluto. La solubilidad límite se alcanza alrededor de unos cinco carbonos. Los aldehídos y cetonas son solubles en los disolventes orgánicos usuales.

El formaldehído es un gas (p.e. −21 °C), por este motivo se utiliza como solución acuosa *(Formalina)*, en forma de uno de sus polímeros sólidos: *paraformaldehído*, $(CH_2O)_n$, o *trioxano*, $(CH_2O)_3$. Cuando se necesita formaldehído seco (por ejemplo, para una reacción de un reactivo de Grignard), se obtiene calentando paraformaldehído o trioxano.

$\sim CH_2OCH_2OCH_2O \sim$

Paraformaldehído

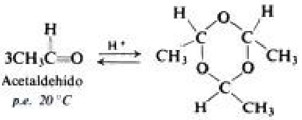


Trioxano

Tabla 21.1 ALDEHÍDOS Y CETONAS

	P.f., °C	P.e., °C	Solubilidad g/100 g H_2O
Formaldehido	− 92	− 21	muy sol.
Acetaldehido	−121	20	∞
Propionaldehido	− 81	49	16
n-Butiraldehido	− 99	76	7
n-Valeraldehido	− 91	103	lig. sol.
Caproaldehido		131	lig. sol.
Heptaldehido	− 42	155	0.1
Fenilacetaldehido		194	lig. sol.
Benzaldehido	− 26	178	0.3
o-Tolualdehido		196	
m-Tolualdehido		199	
p-Tolualdehido		205	
Salicilaldehido (*o*-Hidroxibenzaldehido)	2	197	1.7
p-Hidroxibenzaldehido	116		1.4
Anisaldehido	3	248	0.2
Vanillina	82	285	1
Piperonal	37	263	0.2
Acetona	− 94	56	∞
Etil metil cetona	− 86	80	26
2-Pentanona	− 78	102	6.3
3-Pentanona	− 41	101	5
2-Hexanona	− 35	150	2.0
3-Hexanona		124	lig. sol.
Isobutil metil cetona	− 85	119	1.9
Acetofenona	21	202	
Propiofenona	21	218	
n-Butirofenona	11	232	
Benzofenona	48	306	

A menudo se genera acetaldehido (p.e. 20 °C) a partir de su trímero de punto de ebullición más elevado calentándolo con ácido:



Acetaldehido
p.e. 20 °C

Paraldehido
p.e. 125 °C

21.4 Preparación

Más adelante se enumeran algunos de los muchos métodos de laboratorio para preparar aldehidos y cetonas. La mayor parte de ellos son ya conocidos. De éstos, hay unos que implican oxidación o reducción, mediante las que se convierte un alcohol, hidrocarburo o

cloruro de ácido en un aldehído o en una cetona con el mismo número de carbones. Otros métodos generan nuevos enlaces carbono-carbono y dan aldehídos y cetonas con un número de carbonos mayor que las materias primas.

Muchas veces, las preparaciones industriales implican métodos especiales o modificaciones de los métodos de laboratorio utilizando reactivos más baratos: formaldehído y acetona se originan por oxidación de metanol y alcohol isopropílico, respectivamente, pero por aire y en presencia de un catalizador. Algunos aldehídos se obtienen por el proceso oxo, en el cual son los productos iniciales (Sec. 10.4).

PREPARACION DE ALDEHIDOS

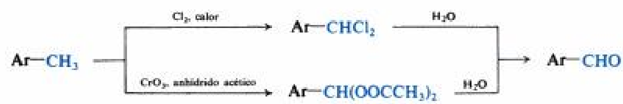
1. **Oxidación de alcoholes primarios.** Estudiada en las secciones 18.6 y 21.4.

$$\underset{\text{Alcohol 1°}}{R{-}CH_2OH} \xrightarrow{\text{clorocromato de piridinio}} \underset{\text{Aldehído}}{R{-}\overset{H}{\overset{|}{C}}{=}O}$$

Ejemplo:

$$\underset{\substack{\text{Alcohol } n\text{-butílico}\\ \text{1-Butanol}}}{CH_3CH_2CH_2CH_2OH} \xrightarrow{\text{clorocromato de piridinio}} \underset{\substack{n\text{-Butiraldehído}\\ \text{Butanal}}}{CH_3CH_2CH_2CHO}$$

2. **Oxidación de metilbencenos.** Estudiada en la sección 21.4.



Ejemplos:



p-Bromotolueno *p*-Bromobenzaldehído



p-Nitrotolueno *p*-Nitrobenzaldehído

CONT.

CONT.

3. **Reducción de cloruros de ácidos.** Estudiada en la sección 21.4.

$$\underset{\text{Cloruro de ácido}}{R{-}COCl \ \text{o} \ Ar{-}COCl} \xrightarrow{LiAlH(OBu\text{-}t)_3} \underset{\text{Aldehído}}{R{-}CHO \ \text{o} \ Ar{-}CHO}$$

Ejemplo:



Cloruro de *p*-nitrobenzoilo → *p*-Nitrobenzaldehído

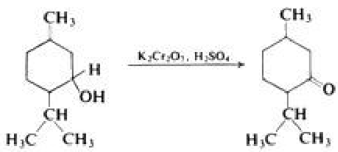
4. **Reacción de Reimer-Tiemann. Aldehídos fenólicos.** Estudiada en la sección 28.12.

PREPARACION DE CETONAS

1. **Oxidación de alcoholes secundarios.** Estudiada en la sección 18.6.

$$\underset{\text{Alcohol 2°}}{R{-}CH(OH){-}R'} \xrightarrow{CrO_3 \ \text{o} \ K_2Cr_2O_7} \underset{\text{Cetona}}{R{-}C(=O){-}R'}$$

Ejemplo:



(−)-Mentol → (−)-Mentona

2. **Acilación de Friedel-Crafts.** Estudiada en la sección 21.5.

$$\underset{\text{Cloruro de ácido}}{R{-}C(=O){-}Cl} + Ar{-}H \xrightarrow[\text{u otro ácido de Lewis}]{AlCl_3} \underset{\text{Cetona}}{R{-}C(=O){-}Ar} + HCl$$

Ejemplos:



Cloruro de caproilo

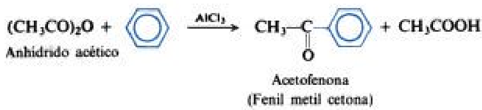
Fenil *n*-pentil cetona

Sin transposición del grupo n-pentilo

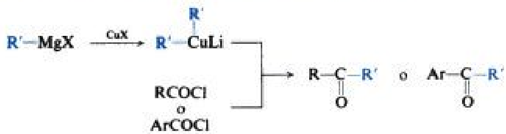
CONT.

CONT.

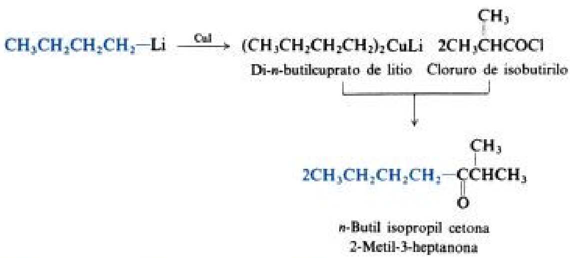


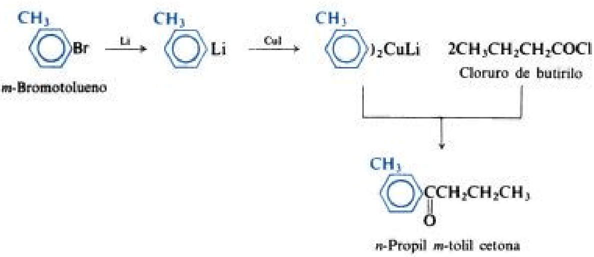


3. **Reacción de cloruros de ácido con compuestos organocúpricos.** Estudiada en la sección 21.6.



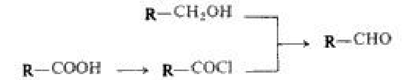
Ejemplos:



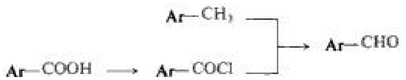


4. **Síntesis acetoacética.** Estudiada en la sección 30.3.

Dependiendo de la disponibilidad de materias primas, pueden prepararse **aldehídos alifáticos** a partir de alcoholes o cloruros de ácido de igual esqueleto carbonato, mientras que los **aldehídos aromáticos** pueden obtenerse con metilbencenos o cloruros de ácidos aromáticos. Además, hay varios métodos que permiten introducir el grupo aldehído en el anillo aromático, como, por ejemplo, la síntesis de Reimer-Tiemann para aldehídos fenólicos (Sec. 28.12).

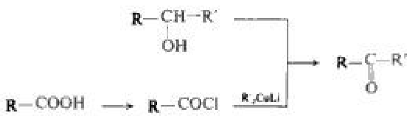


Preparación de aldehídos alifáticos



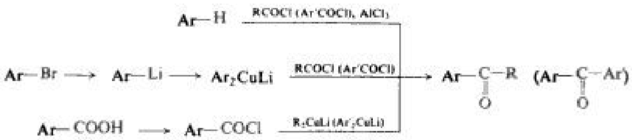
Preparación de aldehídos aromáticos

Las **cetonas alifáticas** se preparan fácilmente con alcoholes secundarios correspondientes, si se dispone de ellos. Las cetonas alifáticas más complejas pueden obtenerse por la reacción de cloruros de ácido con compuestos organocúpricos. Un método muy útil para



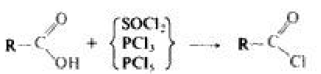
Preparación de cetonas alifáticas

sintetizar cetonas alifáticas complejas, la síntesis acetoacética, se analizará más adelante (Sección 30.3). Las **cetonas aromáticas** con un grupo carbonilo ligado directamente a un anillo aromático se preparan bien por medio de la acilación de Friedel-Crafts (Sec. 21.5).



Preparación de cetonas aromáticas

Precursores importantes, tanto para aldehídos como para cetonas, son los *cloruros de ácido*. Estos se obtienen fácilmente a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes por tratamiento con cloruro de tionilo ($SOCl_2$), tricloruro de fósforo (PCl_3) o pentacloruro de fósforo (PCl_5). Como ya conocemos alguno de los modos más importantes para la obtención



Acido carboxílico — Cloruro de ácido

de ácidos carboxílicos —oxidación de alcoholes primarios (Sec. 18.6) y oxidación de alquilbencenos (Sec. 15.11), ordenaremos estas síntesis de compuestos carbonílicos dentro del marco global de la química orgánica.

21.5 Preparación de cetonas por acilación de Friedel-Crafts

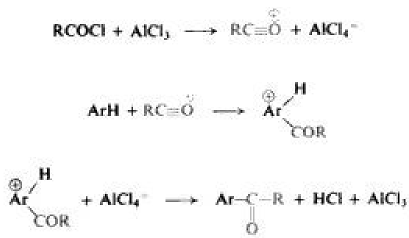
Una de las modificaciones más importantes de la reacción de Friedel-Crafts utiliza los cloruros de ácido, en vez de los halogenuros de alquilo. Un grupo acilo, RCO—, se une a un anillo aromático para formar una cetona. El proceso se llama **acilación**. Como es usual en la reacción de Friedel-Crafts (Sec. 15.9), el anillo aromático que sufre la sustitución debe ser, por lo menos, tan reactivo como el de un halobenceno; requiere la catálisis con cloruro de aluminio u otro ácido de Lewis.



Un cloruro de ácido   Una cetona

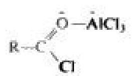
El mecanismo más probable para la acilación de Friedel-Crafts es similar al del carbocatión para la alquilación de Friedel-Crafts (Sec. 14.10), y comprende los pasos siguientes:

(1)
(2)
(3)



Esto concuerda con el esquema de la sustitución aromática electrofílica; esta vez es el **ion acilio**, $R—C\equiv\overset{\oplus}{O}$, el reactivo atacante. El ion acilio es considerablemente más estable que los carbocationes ordinarios, puesto que en él cada átomo tiene un octeto electrónico.

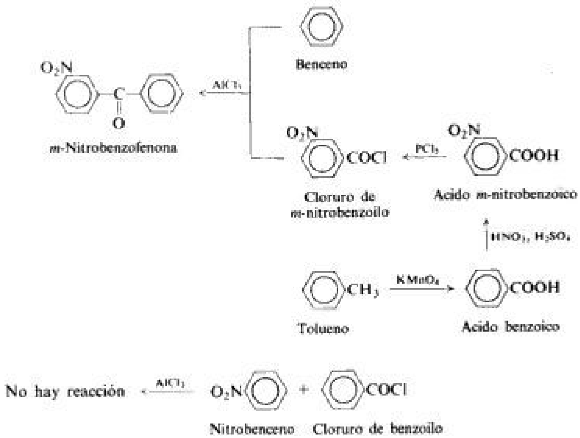
También puede ser que el electrófilo sea un complejo entre el cloruro de ácido y el ácido de Lewis:



En este caso, y desde el punto de vista del cloruro de ácido, la reacción es una sustitución nucleofílica del arilo catalizada por ácidos del tipo que se tratará en la sección 24.4, donde el anillo aromático actúa como nucleófilo.

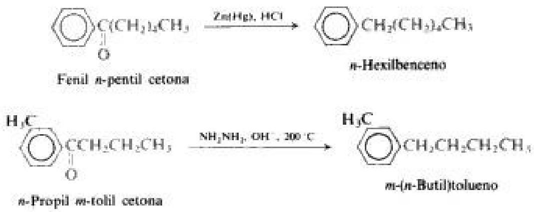
Para planificar la síntesis de diaril cetonas, ArCOAr′, es muy importante elegir la combinación adecuada de ArCOCl y Ar′H. En la preparación de la *m*-nitrobenzofenona, por ejemplo, puede estar presente el grupo nitro en el cloruro de ácido, pero no en el anillo que

se somete a sustitución, ya que como grupo fuertemente desactivante impide la reacción de Friedel-Crafts (Sec. 15.9).



La acilación de Friedel-Crafts es uno de los principales métodos para preparar cetonas en las que el grupo carbonilo se encuentra unido al anillo aromático. Una vez formadas, estas cetonas pueden convertirse en alcoholes secundarios por reducción, en alcoholes terciarios por reacción con reactivos de Grignard y en muchos otros compuestos importantes, como veremos después.

Es de particular importancia la conversión del grupo acilo en alquilo, que puede lograrse por la **reducción de Clemmensen** (cinc amalgamado y ácido clorhídrico concentrado), o por la **reducción de Wolff-Kishner** (hidracina y base). Por ejemplo:



Por lo general, un grupo alquilo de cadena recta más larga que el etilo no se puede unir a un anillo aromático por alquilación de Friedel-Crafts con buen rendimiento, ya que tiende a transponerse (Sec. 15.8). Sin embargo, puede introducirse con facilidad en dos etapas: (1) formación de una cetona por acilación de Friedel-Crafts (o por la reacción de un compuesto organocúprico con un cloruro de ácido, descrita en la siguiente sección); (2) reducción de Clemmensen o de Wolff-Kishner de la cetona.

21.6 Preparación de cetonas empleando compuestos organocúpricos

El tratamiento de halogenuros de alquilo o arilo con litio metálico da compuestos organolíticos (Sec. 17.14), que al reaccionar con un ahalogenuro cuproso generan organocupratos de litio, R_2CuLi o Ar_2CuLi. Desde finales de la década de 1960, dichos compuestos orgánicos del cobre han encontrado diversas aplicaciones para la síntesis orgánica debido a su notable capacidad para formar enlaces carbono-carbono. Ya hemos presentado (Sec. 3.17) su reacción con halogenuros de alquilo para dar alcanos.

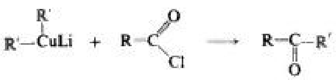
$$RX \xrightarrow{Li} RLi \xrightarrow{CuX} R_2CuLi$$

Un dialquilcuprato de litio

$$ArX \xrightarrow{Li} ArLi \xrightarrow{CuX} Ar_2CuLi$$

Un diarilcuprato de litio

Los organocupratos de litio reaccionan fácilmente con cloruros de ácidos para generar cetonas. Aquí, como en otras reacciones (Sec. 24.4), el cloruro de ácido sufre una sustitución nucleofílica; el nucleófilo es el grupo alquilo o arilo básico del compuesto organometálico.



Un cloruro de ácido   Una cetona

R y R' pueden ser alquilo o arilo

Los reactivos de Grignard (o los organolitios) también reaccionan fácilmente con cloruros de ácidos, pero los productos suelen ser alcoholes terciarios, generados por combinación de las cetonas formadas inicialmente con más reactivo de Grignard. [Si se desean alcoholes terciarios, se preparan mejor con ésteres que con cloruros de ácidos (Sección 24.21).] Los reactivos orgánicos del cobre son menos sensibles que los de Grignard frente al grupo carbonilo de cetonas, por lo que la reacción se detiene en la etapa cetónica.

Es interesante ver que los compuestos orgánicos del cobre son *más* reactivos que los reactivos de Grignard frente a muchos tipos de sustancias, como los halogenuros de alquilo. Estos últimos, en general, no son atacados por los compuestos de Grignard. Los compuestos organocúpricos son muy *selectivos* hacia diversos grupos funcionales, y esta selectividad es un factor importante para determinar su utilidad.

La menor reactividad de los compuestos organocúpricos no sólo posibilita la síntesis de cetonas, sino que también amplía la aplicabilidad del método, ya que aquéllos no reaccionan con muchos de los grupos funcionales sensibles a los reactivos de Grignard y de organolitio: $—NO_2$, —CN, —CO—, —COOR, por ejemplo. En consecuencia, la presencia de uno de estos grupos en la molécula del cloruro de ácido no interfiere con la síntesis de una cetona (compárese con Sec. 17.17). Por ejemplo:



Cloruro de *p*-nitrobenzoílo   Dimetilcuprato de litio   *p*-Nitroacetofenona (Metil *p*-nitrofenil cetona)

$$CH_3O\underset{\overset{\|}{O}}{C}CH_2CH_2\underset{\overset{\|}{O}}{C}Cl + [(CH_3)_2CHCH_2CH_2]_2CuLi \longrightarrow CH_3O\underset{\overset{\|}{O}}{C}CH_2CH_2\underset{\overset{\|}{O}}{C}CH_2CH_2CH(CH_3)_2$$

Diisopentilcuprato de litio

4-Oxo-7-metiloctanoato de metilo
(Un γ-ceto éster)

21.7 Reacciones. Adición nucleofílica

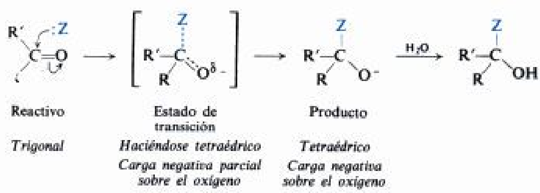
El grupo carbonilo, C=O, rige la química de aldehídos y cetonas de dos maneras: (a) proporcionando un sitio para la adición nucleofílica, y (b) aumentando la acidez de los átomos de hidrógeno unidos al carbono *alfa*. Estos dos efectos concuerdan con la estructura del grupo carbonilo y se deben, de hecho, a lo mismo: la capacidad del oxígeno para acomodar una carga negativa.

En esta sección examinaremos el grupo carbonilo como lugar para la adición nucleofílica. En la sección 25.1 estudiaremos cómo se genera el efecto intensificador de la acidez.

El carbonilo contiene un doble enlace carbono-oxígeno. Como los electrones π móviles son fuertemente atraídos por el oxígeno, el carbono carbonílico es deficiente en electrones, mientras que el oxígeno es rico en ellos. Por ser plano, la parte de la molécula que lo contiene queda abierta al ataque relativamente libre por arriba y por abajo, en dirección perpendicular al plano del grupo, por lo que no es de sorprender que este accesible grupo polarizado sea muy reactivo.

¿Qué tipo de reactivo ataca a un grupo así? Dado que el paso importante de estas reacciones es la formación de un enlace con el carbono carbonílico deficiente en electrones (electrofílico), este grupo es más susceptible al ataque por reactivos nucleofílicos ricos en electrones; esto es, por bases. **La reacción típica de aldehídos y cetonas es la adición nucleofílica.**

Adición nucleofílica



Como es de suponer, puede obtenerse una descripción mucho más realista de la reactividad del grupo carbonilo estudiando el estado de transición para el ataque de un nucleófilo. En el reactivo, el carbono es trigonal; en el estado de transición, el carbono comienza a adquirir la configuración tetraédrica que tendrá en el producto: los grupos unidos a él se acercan entre sí. Es de suponer que habrá un impedimento estérico moderado en esta reacción; es decir, grupos más grandes (R y R′) tenderán a resistir más la aglomera-

ción entre ellos que los más pequeños. Sin embargo, el estado de transición es relativamente holgado si lo comparamos, por ejemplo, con el estado de transición para una reacción S_N2 con su carbono pentavalente. Esta falta de aglomeración relativa es precisamente a la que nos referimos cuando decimos que el grupo carbonilo es «accesible al ataque (véase Fig. 21.2).

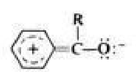
(*a*) (*b*) (*c*)

Fig. 21.2 Estructura molecular y reactividad: ataque nucleofílico al grupo carbonilo. Modelos de: (*a*) formaldehido, HCHO; (*b*) acetaldehido, CH_3CHO; (*c*) acetona, CH_3COCH_3.

En el estado de transición, el oxígeno comienza a adquirir los electrones —y la carga negativa— que tendrá en el producto. *La tendencia del oxígeno a adquirir electrones —su capacidad para soportar una carga negativa— es la verdadera causa de la reactividad del grupo carbonilo ante los nucleófilos.* (La polaridad del carbonilo no es la *causa* de la reactividad, sino tan sólo otra *manifestación* de la electronegatividad del oxígeno.)

Por lo general, los aldehídos sufren la adición nucleofílica con mayor facilidad que las cetonas. Esta diferencia de reactividad concuerda con los estados de transición implicados y parece deberse a una combinación de factores electrónicos y estéricos. Donde el aldehído tiene un hidrógeno, una cetona tiene un segundo grupo alquilo o arilo, que es más grande que el hidrógeno del primero, y resiste más a la aglomeración en el estado de transición (Figura 21.2). Un grupo alquilo libera electrones, por lo que debilita el estado de transición al intensificar la carga negativa que se desarrolla en el oxígeno.

Podríamos suponer que un grupo arilo, con su efecto inductivo de atracción electrónica (Sec. 24.14), estabiliza el estado de transición y acelera la reacción. Sin embargo, parece estabilizar aún más al *reactivo*, por resonancia (contribución de I), causando así una desactivación neta.



I

En presencia de un ácido, un protón se une al oxígeno carbonílico. Esta protonación previa rebaja la E_{act} para el ataque nucleofílico, pues permite que el oxígeno adquiera los

electrones π sin tener que aceptar una carga negativa; por esta razón, la adición nucleofílica a aldehídos y cetonas puede ser catalizada por ácidos (a veces por ácidos de *Lewis*).

Adición nucleofílica catalizada por ácidos



Sufre ataque nucleofílico con mayor facilidad

REACCIONES DE ALDEHIDOS Y CETONAS

1. **Oxidación**. Estudiada en la sección 21.8.

(a) Aldehídos

$$\text{R—CHO} \text{ o } \text{Ar—CHO} \xrightarrow{Ag(NH_3)_2^+ \,/\, KMnO_4 \,/\, K_2Cr_2O_7} \text{R—COOH} \text{ o } \text{Ar—COOH}$$

Utilizada sobre todo para detectar aldehídos

Ejemplo:

$$CH_3CHO + 2Ag(NH_3)_2^+ + 3OH^- \longrightarrow 2Ag + CH_3COO^- + 4NH_3 + 2H_2O$$

Solución incolora ($Ag(NH_3)_2^+$); *Espejo de plata* (Ag). *Ensayo de Tollens*

(b) Metil cetonas

$$\text{R—}\underset{\text{O}}{\underset{\|}{\text{C}}}\text{—CH}_3 \text{ o } \text{Ar—}\underset{\text{O}}{\underset{\|}{\text{C}}}\text{—CH}_3 \xrightarrow{OX^-} \text{R—COO}^- \text{ o } \text{Ar—COO}^- + CHX_3$$

Reacción del haloformo

Ejemplos:

$$C_2H_5\text{—}\underset{\text{O}}{\underset{\|}{\text{C}}}\text{—}CH_3 + 3OI^- \longrightarrow C_2H_5COO^- + CHI_3 + 2OH^-$$

Yodoformo (CHI_3)
Amarillo; p.f. 119 °C

$$CH_3\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}{=}CH\underset{\underset{O}{\|}}{C}CH_3 \xrightarrow[60\,°C]{KOCl} CHCl_3 + CH_3\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}{=}CHCOOK \xrightarrow{H_3O^+} CH_3\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}{=}CHCOOH$$

Oxido de mesitilo
(4-Metil-3-penten-2-ona)

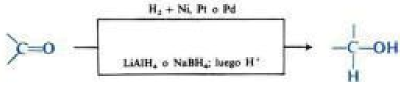
Acido 3-metil-2-butenoico

CONT.

CONT.

2. **Reducción**

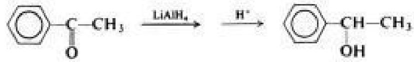
(a) **Reducción a alcoholes.** Estudiada en la sección 21.9.



Ejemplos:

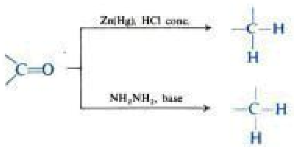


Ciclopentanona Ciclopentanol



Acetofenona Alcohol α-feniletílico

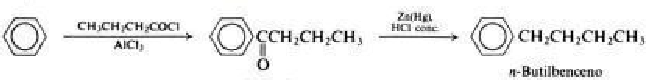
(b) **Reducción a hidrocarburos.** Estudiada en la sección 21.9.



Reducción de Clemmensen
para compuestos sensibles a bases

Reducción de Wolff-Kishner
para compuestos sensibles a ácidos

Ejemplos:



n-Butirofenona
(Fenil *n*-propil cetona)

n-Butilbenceno



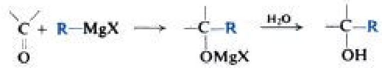
Ciclopentanona Ciclopentano

(c) **Aminación reductiva.** Estudiada en la sección 26.11.

CONT.

CONT.

3. **Adición de reactivos de Grignard**. Estudiada en las secciones 17.14 a 17.17 y 21.10.

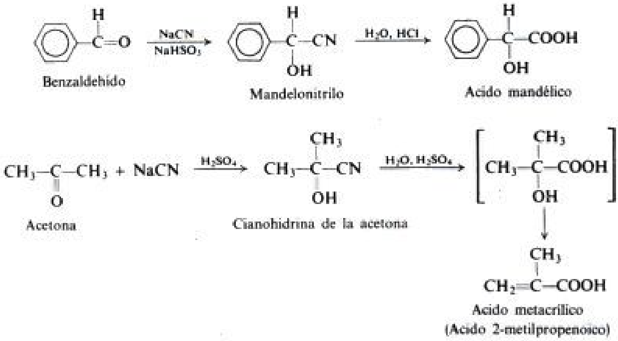


4. **Adición de cianuro. Formación de cianohidrinas**. Estudiada en la sección 21.11.

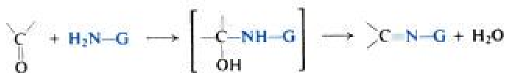


Cianohidrina

Ejemplos:



5. **Adición de derivados del amoníaco**. Estudiada en la sección 21.12.



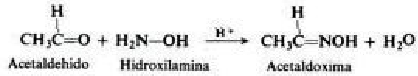
Utilizada para identificación

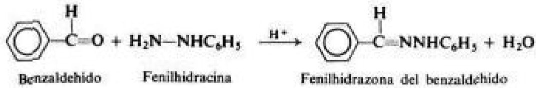
H_2N-G		Producto	
H_2N-OH	Hidroxilamina	$>C=N-OH$	Oxima
H_2N-NH_2	Hidracina	$>C=N-NH_2$	Hidrazona
$H_2N-NHC_6H_5$	Fenilhidracina	$>C=N-NHC_6H_5$	Fenilhidrazona
$H_2N-NHCONH_2$	Semicarbazida	$>C=N-NHCONH_2$	Semicarbazona

CONT.

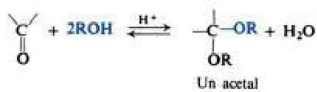
CONT.

Ejemplos:

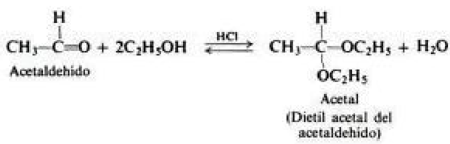




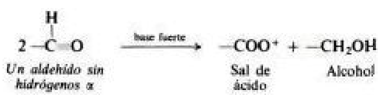
6. **Adición de alcoholes. Formación de acetales.** Estudiada en la sección 21.13.



Ejemplo:



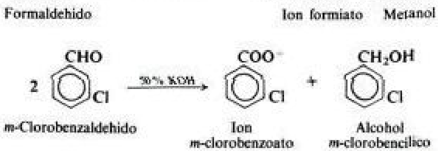
7. **Reacción de Cannizzaro.** Estudiada en la sección 21.14.



Ejemplos:

$$2HCHO \xrightarrow{\text{50\% NaOH, temperatura ambiente}} HCOO^- + CH_3OH$$

Formaldehido — Ion formiato — Metanol



CONT.

— CONT.



Veratraldehido
3,4-Dimetoxibenzaldehido

Alcohol 3,4-dimetoxibencílico

Reacción de Cannizzaro cruzada

8. **Halogenación de cetonas**. Estudiada en la secciones 25.3 y 25.4.



α-Halogenación

$X_2 = Cl_2, Br_2, I_2$

9. **Adición de carbaniones.**

   (a) **Condensación aldólica**. Estudiada en las secciones 25.5 a 25.8.

   (b) **Reacciones relacionadas con la condensación aldólica**. Estudiada en la sección 25.9.

   (c) **Reacción de Wittig**. Estudiada en la sección 25.10.

21.8 Oxidación

Los aldehidos se oxidan con facilidad a ácidos carboxílicos, no así las cetonas. La oxidación, que se debe a la diferencia en sus estructuras, es la reacción que más distingue a los aldehídos de las cetonas; por definición, un aldehído tiene un átomo de hidrógeno unido al carbono carbonílico, el cual no aparece en una cetona. Cualquiera que sea el mecanismo exacto, este hidrógeno es sustraído durante la oxidación, bien como un protón o como un átomo, mientras que la reacción análoga para una cetona no tiene lugar: la separación de un grupo alquilo o arilo.

Los aldehídos no sólo son oxidados por los mismos reactivos que oxidan alcoholes primarios y secundarios —permanganato y dicromato—, sino también por el débilmente oxidante ion plata. La oxidación por ion plata requiere un medio alcalino, y para evitar la precipitación del óxido de plata insoluble se añade un agente complejante: amoniaco.

El **reactivo de Tollens** contiene el ion diaminaplata, $Ag(NH_3)_2^+$. La oxidación del aldehído va acompañada por reducción del ion plata a plata elemental (en forma de *espejo*, si las condiciones son las adecuadas).

$$RCHO + Ag(NH_3)_2^+ \longrightarrow RCOO^- + Ag$$

Solución incolora — *Espejo de plata*

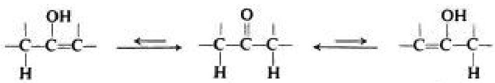
(La oxidación con ion cúprico complejo es una característica de ciertos compuestos carbonílicos sustituidos y se tratará junto con los *carbohidratos* en Sec. 38.6.)

La oxidación con el reactivo de Tollens es útil en la detección de aldehídos, en particular para diferenciarlos de las cetonas (véase Sec. 21.15). Esta reacción es de utilidad en síntesis donde los aldehídos son más accesibles que los ácidos correspondientes; en especial en las síntesis de ácidos no saturados con aldehídos no saturados obtenidos mediante la condensación aldólica (Sec. 25.6), donde se aprovecha el hecho de que el reactivo de Tollens no ataca dobles enlaces carbono-carbono.



Aldehído α,β-no saturado — Acido α,β-no saturado

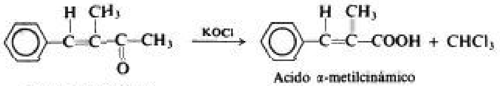
La oxidación con el reactivo de Tollens es útil en la detección de aldehídos, en particular para diferenciarlos de las cetonas (véase Sec. 21.15). Esta reacción es de utilidad en doble enlace de la forma *enólica* (Sec. 11.10) y, donde la estructura lo permite, tiene lugar a



Enol — Cetona — Enol

ambos lados del grupo carbonilo. Por tanto, es habitual obtener una mezcla de ácidos carboxílicos (véase Sec. 8.23).

Las metilcetonas se oxidan suavemente por medio de un hipohalogenito en la reacción del haloformo (Sec. 18.19). Aparte de utilizarse a menudo para detectar estas cetonas (Sección 21.15), la reacción mencionada también es útil en síntesis, donde el hipohalogenito tiene la ventaja especial de no atacar dobles enlaces carbono-carbono. Por ejemplo:



Puede obtenerse por condensación aldólica (Sec. 25.8) — Acido α-metilcinámico

21.9 Reducción

Los aldehídos pueden reducirse a alcoholes primarios, y las cetonas, a alcoholes secundarios por hidrogenación catalítica, o bien empleando agentes reductores químicos, como el hidruro de litio y el aluminio, $LiAlH_4$. Esta reducción es útil para preparar ciertos alcoholes menos

accesibles que los compuestos carbonílicos correspondientes, especialmente compuestos carbonílicos que se pueden obtener por condensación aldólica (Sec. 25.7). Por ejemplo:



Ciclopentanona → Ciclopentanol

$$CH_3CH{=}CHCHO \xrightarrow{H_2,\ Ni} CH_3CH_2CH_2CH_2OH$$

Aldehido crotónico
Por condensación aldólica de acetaldehído

Alcohol *n*-butílico



Cinamaldehido
Por condensación aldólica de benzaldehído y acetaldehído
(Sec. 25.8)

Alcohol cinamílico

Para reducir un grupo carbonilo que se encuentra conjugado con un doble enlace carbono-carbono *sin* reducirlo, se requiere un agente reductor *regioselectivo*. Uno de ellos se mostró anteriormente y se estudiará en la sección 25.7.

Aldehidos y cetonas pueden reducirse a hidrocarburos por la acción de (a) cinc amalgamado y ácido clorhídrico concentrado, la **reducción de Clemmensen**, o (b) hidracina, NH_2NH_2, y una base fuerte, como KOH o *t*-butóxido de potasio, la **reducción de Wolff-Kishner**. Estas reducciones son muy importantes cuando se aplican a alquil aril cetonas obtenidas por acilación de Friedel-Crafts, pues esta secuencia de reacciones permite, indirectamente, la unión de cadenas alquílicas rectas al anillo bencénico. Por ejemplo:



Resorcinol

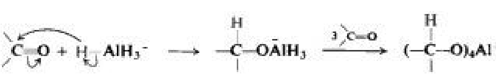
4-*n*-Hexilresorcinol
Usalo como antiséptico

Analizaremos un tipo especial de oxidación y reducción, la *reacción de Cannizzaro*, estudiada en la sección 21.14.

Observemos un poco más detenidamente la reducción con los hidruros metálicos. La obtención de alcoholes a partir de compuestos carbonílicos se realiza suavemente y con rendimientos elevados si se utilizan sustancias como hidruro de litio y aluminio, $LiAlH_4$.

$$4R_2C{=}O + LiAlH_4 \longrightarrow (R_2CHO)_4AlLi \xrightarrow{H_2O} 4R_2CHOH + LiOH + Al(OH)_3$$

Nuevamente, vemos aquí la adición nucleofílica. Esta vez, el nucleófilo es hidrógeno transferido con un par de electrones —en forma de ion hidruro, H:⁻— del metal al carbono carbonílico:



21.10 Adición de reactivos de Grignard

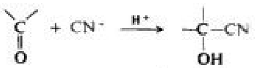
La adición de reactivos de Grignard a aldehídos y cetonas se ha estudiado como uno de los métodos más importantes para preparar alcoholes complejos (Secs. 17.14 a 17.17).

El grupo orgánico, transferido *con un par de electrones* desde el magnesio al carbono carbonílico, es un nucleófilo poderoso.



21.11 Adición de cianuro

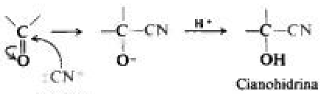
Los elementos del HCN se agregan al grupo carbonílico de aldehídos y cetonas para generar compuestos conocidos como **cianohidrinas**:



Una cianohidrina

A menudo, la reacción se efectúa añadiendo ácido mineral a una mezcla del compuesto carbonílico y cianuro de sodio acuoso.

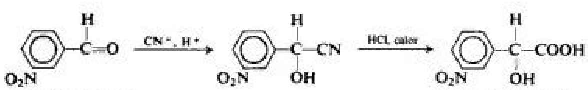
En apariencia, la adición implica el ataque nucleofílico del ion cianuro, fuertemente básico, al carbono carbonílico; luego (o quizá simultáneamente), el oxígeno acepta un ion hidrógeno para dar el producto cianohidrina:



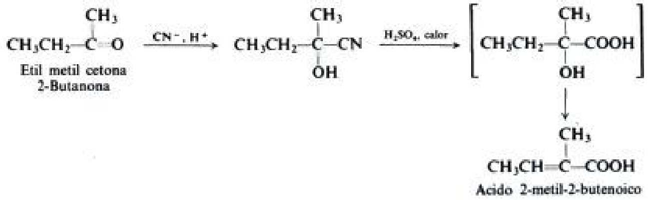
Reactivo nucleofílico Cianohidrina

Aunque los elementos del HCN son los que se unen al grupo carbonilo, un medio muy ácido —donde la concentración de HCN no ionizado es máxima— retarda de hecho la reacción. Eso es de esperar, puesto que el HCN, un ácido muy débil, es una fuente muy pobre de ion cianuro.

Las cianohidrinas son *nitrilos* (véase Sec. 23.8), y su uso principal se basa en que, como otros nitrilos, son hidrolizables; en este caso, los productos son α-hidroxiácidos o ácidos no saturados. Por ejemplo:

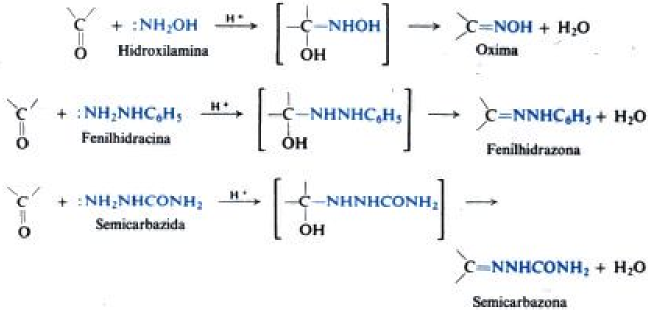


m-Nitrobenzaldehído Acido *m*-nitromandélico



21.12 Adición de derivados del amoniaco

Ciertos compuestos relacionados con el amoniaco se adicionan al grupo carbonilo para formar derivados que son importantes sobre todo para la caracterización e identificación de aldehídos y cetonas (Sec. 21.15). Los productos contienen un doble enlace carbono-nitrógeno que resulta de la eliminación de una molécula de agua de los productos de adición iniciales. Algunos de estos reactivos y sus productos son:

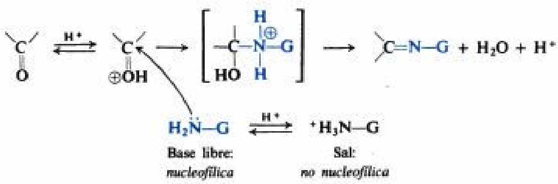


Al igual que el amoniaco, estos derivados son básicos, y por tanto reaccionan con ácidos para formar sales: clorhidrato de hidroxilamina, $HONH_3{}^+Cl^-$; clorhidrato de fenilhidracina, $C_6H_5NHNH_3{}^+Cl^-$; y clorhidrato de semicarbazida, $NH_2CONHNH_3{}^+Cl^-$. El aire oxida con más facilidad estas sales que a las bases libres, por lo que estos reactivos se

conservan y manejan mejor. Cuando se necesitan, los reactivos básicos se liberan de sus sales por adición de una base en presencia del compuesto carbonílico, por lo general acetato de sodio.

$$\underset{\substack{\text{Clorhidrato de}\\ \text{fenilhidracina}\\ \textit{Acido más fuerte}}}{C_6H_5NHNH_3^+Cl^-} + \underset{\substack{\text{Acetato de}\\ \text{sodio}\\ \textit{Base más fuerte}}}{CH_3COO^-Na^+} \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{Fenilhidracina}\\ \textit{Base más débil}}}{C_6H_5NHNH_2} + \underset{\substack{\text{Acido acético}\\ \textit{Acido más débil}}}{CH_3COOH} + Na^+Cl^-$$

A menudo es necesario ajustar el medio de reacción a la acidez precisa. La adición implica un ataque nucleofílico del compuesto nitrogenado básico al carbono carbonílico. La protonación del oxígeno carbonílico hace al carbono correspondiente más susceptible al ataque por el nucleófilo. Por tanto, en lo que concierne al compuesto carbonílico, la adición se favorece con una acidez elevada. Sin embargo, el derivado amoniacal, $H_2N—G$, también puede protonarse para formar el ion $^+H_3N—G$, que carece de electrones no compartidos, de modo que deja de ser un nucleófilo. En consecuencia, la adición será favorecida por una acidez baja cuando se trata de un compuesto nitrogenado. De esta manera, las condiciones para la adición más rápida son el resultado de un compromiso: la solución será lo suficientemente ácida para que se protone una fracción apreciable del compuesto carbonílico, pero no tanto como para que la concentración del compuesto nitrogenado libre resulte demasiado baja. Las condiciones exactas dependen de la basicidad del reactivo y de la reactividad de la sustancia carbonílica.

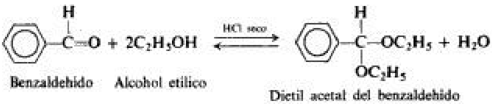


21.13 Adición de alcoholes. Formación de acetales

Los alcoholes se adicionan al grupo carbonílico de aldehídos en presencia de ácidos anhidros para generar **acetales**:

$$\underset{\text{Aldehido}}{R'—\overset{\overset{\large H}{|}}{C}=O} + \underset{\text{Alcohol}}{2ROH} \xrightleftharpoons{\text{HCl seco}} \underset{\text{Acetal}}{R'—\overset{\overset{\large H}{|}}{\underset{\underset{\large OR}{|}}{C}}—OR} + H_2O$$

La reacción se realiza abandonando el aldehido con un exceso de alcohol y un poco de ácido, ambos anhidros; por lo general, el ácido es cloruro de hidrógeno. En la preparación de los etil acetales el agua formada se suele eliminar mediante un azeótropo de agua, benceno y alcohol etílico (p.e. 64.9 °C, Sec. 17.7). (Los *cetales* simples generalmente son difíciles de preparar por reacción entre cetonas y alcoholes, y se obtienen de otras maneras.)

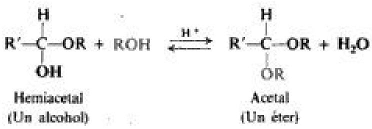


Hay bastante evidencia de que en solución alcohólica el aldehído se encuentra en equilibrio con un compuesto llamado **hemiacetal**:

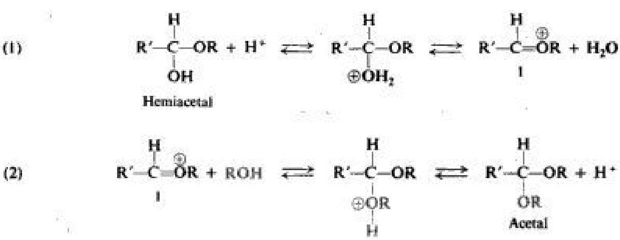


El hemiacetal se forma por adición de la molécula nucleofílica del alcohol al carbonilo; es tanto éter como alcohol. Salvo pocas excepciones, los hemiacetales son demasiado inestables para poderlos aislar.

En presencia de ácido, el hemiacetal, que actúa como un alcohol, reacciona con más disolvente y forma el acetal, que es un éter:

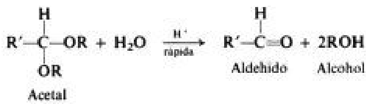


La reacción comprende la generación del ion I (paso 1), que luego se combina con una molécula de alcohol (paso 2) para dar el acetal protonado. Podemos apreciar que este mecanismo es estrictamente similar al de la vía S_N1, ya tratada en la formación de éteres (Sec. 19.3).



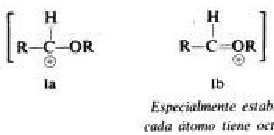
De este modo, la formación de acetales comprende (a) la adición nucleofílica al grupo carbonilo y (b) la formación de un éter por un carbocatión.

Los acetales tienen la estructura de los éteres, y como tales pueden degradarse con ácidos, pero son estables frente a las bases. Sin embargo, difieren de los éteres por la gran facilidad con que experimentan la escisión por ácidos: se convierten en aldehido y alcohol al



ser expuestos a la acción de ácidos minerales diluidos, incluso a temperatura ambiente. El mecanismo de la hidrólisis es exactamente el contrario del que da los acetales.

El centro de la química de los acetales es el «carbocatión», que es un híbrido de las estructuras Ia y Ib. La contribución de Ib, donde cada átomo tiene un octeto electrónico, hace que este ion sea bastante más estable que los carbocationes ordinarios. (De hecho, puede ser que Ib *por sí solo* represente al ion, en cuyo caso no sería un carbocatión, sino un ion *oxonio*.)



La generación de este catión es el paso que determina la velocidad, tanto para la formación de los acetales (si se lee la ecuación 1 hacia la derecha) como para su hidrólisis (leyendo la ecuación 2 hacia la izquierda). El mismo factor que estabiliza al ion, la provisión de electrones por el oxígeno, también lo hace con el estado de transición que lleva a su generación, por lo que se acelera la aparición del ion junto con todo el proceso; es decir, la formación o la hidrólisis del acetal.

[Curiosamente, en este caso el oxígeno es la causa de la activación en la sustitución *nucleofílica*, al igual que lo es en la sustitución *electrofílica* de éteres aromáticos (Sec. 14.18). La característica común es, por supuesto, el desarrollo de una carga positiva en el estado de transición de la etapa que determina la velocidad.]

Descubriremos más adelante que la química de hemiacetales y acetales es fundamental para el estudio de los carbohidratos (Caps. 38 y 39).

21.14 Reacción de Cannizzaro

Al exponerse a la acción de álcali concentrado, los aldehídos que carecen de hidrógenos α sufren una autoxidación-reducción para dar una mezcla de un alcohol y una sal de un ácido carboxílico. Este proceso, conocido como **reacción de Cannizzaro**, se suele realizar dejando a temperatura ambiente al aldehído en hidróxido acuoso o alcohólico concentrado. (En estas condiciones, un aldehído con hidrógenos α daría más rápidamente la condensación aldólica, Sec. 25.5.)

$$\underset{\text{Formaldehído}}{2HCHO} \xrightarrow{\text{NaOH al 50 \%}} \underset{\text{Metanol}}{CH_3OH} + \underset{\text{Formiato de sodio}}{HCOO^-Na^+}$$



p-Nitrobenzaldehído — Alcohol *p*-nitrobencílico — *p*-Nitrobenzoato de sodio

Una mezcla de dos aldehídos, sometida a la reacción de Cannizzaro, suele dar todos los productos posibles. Sin embargo, si uno de ellos es formaldehído, la reacción genera casi exclusivamente formiato de sodio y el alcohol correspondiente al otro aldehído:

$$ArCHO + HCHO \xrightarrow{\text{NaOH conc.}} ArCH_2OH + HCOO^-Na^+$$

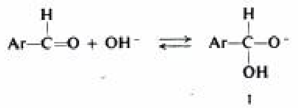
Esta reacción se conoce como **reacción de Cannizzaro cruzada**. Por ejemplo:



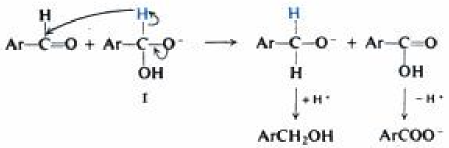
Anisaldehído (*p*-Metoxibenzaldehído) — Alcohol *p*-metoxibencílico

La evidencia sobre todo cinética y por experimentación con compuestos marcados isotópicamente, indica que incluso esta reacción aparentemente tan diferente sigue el conocido esquema de los compuestos carbonílicos: adición nucleofílica. Esta comprende dos adiciones sucesivas: la de un ion hidróxido (paso 1) para dar el intermediario I, y la adición de un ion hidruro de I a una segunda molécula de aldehído (paso 2).

(1)



(2)



La presencia de la carga negativa sobre I ayuda a perder el ion hidruro.

21.15 Análisis de aldehídos y cetonas

Aldehídos y cetonas se caracterizan por la adición de reactivos nucleofílicos al grupo carbonilo, en especial derivados del amoniaco (Sec. 21.12). Así, por ejemplo, un aldehído o una cetona reaccionará con 2,4-dinitrofenilhidracina para formar un sólido insoluble, amarillo o rojo.

Los aldehídos se caracterizan, y distinguen en particular de las cetonas, por su facilidad de oxidación: los aldehídos dan una prueba de Tollens positiva (Sec. 21.8), mientras que para las cetonas es negativa. La prueba de Tollens también es positiva para compuestos adicionales de fácil oxidación, como ciertos fenoles o aminas, que no dan, sin embargo, pruebas positivas con 2,4-dinitrofenilhidracina.

Los aldehidos, desde luego, se oxidan también con muchos otros agentes oxidantes: con $KMnO_4$ diluido, frío y neutro, y con CrO_3 en H_2SO_4 (Sec. 8.24).

Un ensayo muy sensible para aldehidos es la *prueba de Schiff*: un aldehido reacciona con el reactivo fuchsina-aldehído para dar un color magenta característico.

Aldehídos alifáticos y cetonas, que tienen hidrógenos α, reaccionan con Br_2 en CCl_4, reacción que, por lo general, es demasiado lenta como para confundirla con una prueba de insaturación, además de que libera HBr.

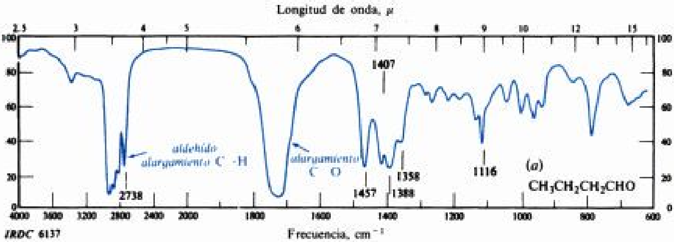
Aldehídos y cetonas se identifican a menudo por medio de los puntos de fusión de derivados como 2,4-dinitrofenihidrazonas, oximas y semicarbazonas (Sec. 21.12).

Metilcetonas se caracterizan por el ensayo del yodoformo (véase Sec. 18.9).

Infrarrojo. La espectroscopia infrarroja es, con mucha diferencia, la mejor forma de detectar la presencia de un grupo carbonilo en una molécula. La banda intensa, por alargamiento C═O, aparece a unos 1700 cm^{-1}, donde raras veces es ocultada por otras absorciones intensas. Se trata de una de las bandas más útiles del espectro infrarrojo, y es con frecuencia la primera que se busca (véase Fig. 21.3).

Alargamiento C═O, *intenso*

RCHO 1725 cm^{-1}	R_2CO 1710 cm^{-1}	Ciclobutanonas 1780 cm^{-1}
ArCHO 1700 cm^{-1}	ArCOR 1690 cm^{-1}	Ciclopentanonas 1740 cm^{-1}
—C═C—CHO 1685 cm^{-1}	—C═C—C═O 1675 cm^{-1}	—C═C—C(═O)— (OH-----O) 1540–1640 cm^{-1} (enoles)



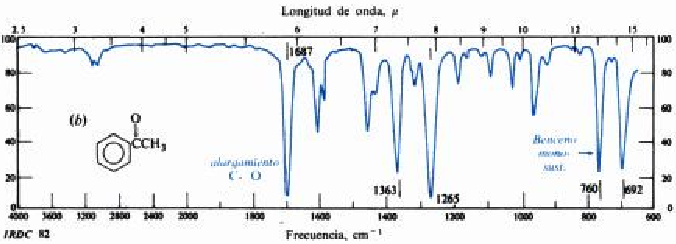


Fig. 21.3 Espectros infrarrojos de *(a)* *n*-butiraldehído y *(b)* acetofenona.

No sólo aldehídos y cetonas dan la banda carbonílica, sino también ácidos carboxílicos y sus derivados. Una vez identificada como procedente de un aldehído o una cetona (ver más adelante), su frecuencia exacta puede dar mucha información sobre la estructura de la molécula.

El grupo —CHO de un aldehído tiene una banda de alargamiento C—H característica, cerca de 2720 cm^{-1}. Si se considera en conjunto con la banda carbonílica, se trata casi con certeza de un aldehído (véase Fig. 21.3).

Acidos carboxílicos (Sec. 23.22) y ésteres (Sec. 24.25) también presentan absorción carbonílica, y en la misma región general de aldehídos y cetonas. Los ácidos, sin embargo, también presentan la banda ancha del O—H. Los ésteres tienen la banda carbonílica a frecuencia algo más elevada que las cetonas de igual estructura general. Además, los ésteres tienen bandas de alargamiento C—O características. (Para comparar ciertos compuestos oxigenados, véase Tabla 24.3, Sec. 24.25.)

RMN. El protón de un grupo aldehído, —CHO, absorbe en un campo muy bajo: δ 9-10. El acoplamiento de este protón con otros adyacentes tiene una constante pequeña (J 1-3 Hz), y el desdoblamiento fino se observa a menudo superpuesto en otros desdoblamientos.

RMC. El carbono carbonílico de aldehídos y cetonas absorbe en el intervalo δ 190 a 220, *aún en un campo más bajo que cualquier otro tipo de carbono*, presenta hibridación sp^2 y está unido a un oxígeno que es electronegativo, y por tanto un desprotector poderoso.

Los ácidos carboxílicos y sus derivados también contienen un carbono carbonílico, cuya

absorción también se produce en un campo muy bajo, aunque no tanto como el de aldehídos y cetonas, en el intervalo de δ 150 a 185.

Como el grupo carbonilo es un sustituyente electronegativo, desprotege fuertemente a los carbonos adyacentes.

Ultravioleta. El espectro ultravioleta puede dar mucha información sobre los compuestos carbonílicos. En particular, como es de suponer después de nuestro análisis previo (Sec. 16.5), sobre la conjugación del grupo carbonílico con un doble enlace carbono-carbono.

Aldehídos y cetonas saturados absorben débilmente en el ultravioleta cercano. La conjugación desplaza esta banda débil (la banda R) hacia longitudes de onda mayores (¿por qué?) y, más importante, desplaza una banda muy intensa (la banda K) desde el ultravioleta lejano al cercano.



—C=O	—C=C—C=O	
$\lambda_{máx}$ 270-300 nm	$\lambda_{máx}$ 300-350 nm	$\lambda_{máx}$ 215-250 nm
$\epsilon_{máx}$ 10-20	$\epsilon_{máx}$ 10-20	$\epsilon_{máx}$ 10 000-20 000

La posición exacta de esta banda K informa sobre la ubicación de sustituyentes en el sistema conjugado.

PROBLEMAS

1. Descartando la enantiomería, dé fórmulas estructurales, nombres comunes e IUPAC, para:
(a) los siete compuestos carbonílicos de fórmula $C_5H_{10}O$
(b) los cinco compuestos carbonílicos de fórmula C_8H_8O que contienen un anillo bencénico

2. Dé la fórmula estructural de:
(a) acetona
(b) benzaldehído
(c) isobutil metil cetona
(d) trimetilacetaldehído
(e) acetofenona
(f) cinamaldehído
(g) 4-metilpentanal
(h) fenilacetaldehído
(i) benzofenona
(j) α,γ-dimetilcaproaldehído
(k) 3-metil-2-pentanona
(l) 2-butenal
(m) 4-metil-3-penten-2-ona (óxido de mesitilo)
(n) 1,3-difenil-2-propen-1-ona (benzal-acetofenona)
(o) 3-hidroxipentanal
(p) bencil fenil cetona
(q) salicilaldehído
(r) *p,p'*-dihidroxibenzofenona
(s) *m*-tolualdehído

3. Escriba ecuaciones balanceadas, nombrando todos los productos orgánicos, para la reacción (de haberla) del fenilacetaldehído con:
(a) reactivo de Tollens
(b) CrO_3/H_2SO_4
(c) $KMnO_4$ diluido, frío
(d) $KMnO_4$, H^+, calor
(e) H_2, Ni, 1,3 atm, 30°C
(f) $LiAlH_4$
(g) $NaBH_4$
(h) C_6H_5MgBr, luego H_2O
(i) cloruro de isopropilmagnesio, luego H_2O
(j) $HC{\equiv}CLi$, luego H_2O
(k) CN^-, H^+
(l) hidroxilamina
(m) fenilhidracina
(n) 2,4-dinitrofenilhidracina
(o) semicarbazida
(p) alcohol etílico, HCl(g) seco

4. Responda al problema 3 para ciclohexanona.

5. Escriba ecuaciones balanceadas, nombrando todos los productos orgánicos, para las reacciones (de haberlas) del benzaldehido con:

(a) NaOH concentrado
(b) formaldehido, NaOH concentrado
(c) CN^-, H^+
(d) producto (c) + H_2O, H^+, calor
(e) CH_3MgI, luego H_2O
(f) producto (e) + H^+, calor
(g) $(CH_3)_2{}^{14}CHMgBr$, luego H_2O
(h) $H_2{}^{18}O$, H^+

6. Escriba ecuaciones para todos los pasos de la síntesis de los siguientes compuestos, comenzando con propionaldehido y utilizando cualquier reactivo necesario:

(a) alcohol *n*-propílico
(b) ácido propiónico
(c) ácido α-hidroxibutírico
(d) alcohol *sec*-butílico
(e) 1-fenil-1-propanol
(f) etil metil cetona
(g) propionato de *n*-propilo
(h) 2-metil-3-pentanol

7. Escriba ecuaciones para todos los pasos de la síntesis de los siguientes compuestos con acetofenona, usando cualquier reactivo necesario:

(a) etilbenceno
(b) ácido benzoico
(c) alcohol α-feniletílico
(d) 2-fenil-2-butanol
(e) 1,1-difeniletanol
(f) ácido α-hidroxi-α-fenilpropiónico

8. Desarrolle todos los pasos para una posible síntesis de laboratorio de cada uno de los siguientes compuestos, desde benceno, tolueno y alcoholes de cuatro carbonos, o menos, empleando cualquier reactivo inorgánico necesario:

(a) isobutiraldehido
(b) fenilacetaldehido
(c) *p*-bromobenzaldehido
(d) etil metil cetona
(e) 2,4-dinitrobenzaldehido
(f) *p*-nitrobenzofenona
(g) 2-metil-3-pentanona
(h) bencil metil cetona
(i) *m*-nitrobenzofenona
(j) *n*-propil *p*-toluil cetona
(k) α-metilbutiraldehido
(l) *n*-butil isobutil cetona
(m) *p*-nitroacetofenona
(n) 3-nitro-4'-metilbenzofenona
(o) *p*-nitropropiofenona

9. Desarrolle todos los pasos para una posible síntesis de laboratorio de cada uno de los siguientes compuestos, desde benceno, tolueno y alcoholes de cuatro carbonos o menos, empleando cualquier reactivo inorgánico necesario:

(a) *n*-butilbenceno
(b) ácido α-hidroxi-*n*-valeriánico
(c) 2-metilheptano
(d) 2,3,5-trimetil-3-hexanol
(e) ácido *p*-nitro-α-hidroxifenilacético
(f) 1,2-difenil-2-propanol
(g) 1-*p*-bromofenil-1-fenil-1-propanol
(h) ácido 3-metil-2-butenoico

10. (a) ¿Qué son A, B y C?

$$C_6H_5C(CH_3)_2CH_2COOH + PCl_3 \longrightarrow A\ (C_{11}H_{13}OCl)$$
$$A + AlCl_3/CS_2 \longrightarrow B\ (C_{11}H_{12}O)$$
$$B + N_2H_4,\ OH^-,\ \text{calor, disolvente de alto p.e.} \longrightarrow C\ (C_{11}H_{14})$$

C dio el espectro RMN siguiente:

a singulete, δ 1.22, 6H
b triplete, δ 1.85, 2H, $J = 7$ Hz
c triplete, δ 2.83, 2H, $J = 7$ Hz
d singulete, δ 7.02, 4H

(b) También se formó C por tratamiento del alcohol D ($C_{11}H_{16}O$) con ácido sulfúrico concentrado. ¿Cuál es la estructura de D?

11. Dé las fórmulas estereoquímicas para los compuestos E-J.

R-(+)-*gliceraldehído* ($CH_2OHCHOHCHO$) + CN^-, H^+ ⟶ E + F
(tanto E como F tienen la fórmula $C_4H_7O_3N$)
E + F + OH^-, H_2O, calor; luego H^+ ⟶ G + H (ambos $C_4H_8O_5$)
G + HNO_3 ⟶ I ($C_4H_6O_6$), *ópticamente activo*
H + HNO_3 ⟶ J ($C_4H_6O_6$), *ópticamente inactivo*

12. (a) En presencia de HCl seco, el *cis*-1,2-ciclopentanodiol reacciona con acetona para dar un compuesto K, $C_8H_{14}O_2$, resistente al álcali hirviente, pero que se convierte rápidamente en los materiales originales con ácidos acuosos. ¿Cuál es la estructura más probable de K? ¿A qué clase de compuestos pertenece?

(b) El *trans*-1,2-ciclopentanodiol no forma un compuesto análogo. ¿Cómo se explica este hecho?

13. El intercambio de oxígeno descrito en el problema 21.9 (Sec. 21.13) puede realizarse utilizando ion hidróxido como catalizador, en vez de ion hidrógeno. Sugiera un mecanismo detallado para el intercambio en estas condiciones. (*Indicación*: Véase Sec. 21.14.)

14. Los vinil alquil éteres, RCH═CHOR′, son hidrolizados muy rápidamente por ácidos acuosos diluidos, para formar el alcohol R′OH y el aldehido RCH_2CHO. La hidrólisis en $H_2{}^{18}O$ da el alcohol R′OH, que sólo contiene oxígeno ordinario. Describa todos los pasos del mecanismo más probable para la hidrólisis. Indíquese cómo este mecanismo no sólo explica el experimento con el trazador, sino también la enorme facilidad con que se realiza la hidrólisis.

15. Ciertos diarilmetanoles (I) se convierten en una mezcla a partes iguales de bromuro de arilo (II) y aldehido (III), al ser tratados con bromo.



I II III

Aunque G sea —NO_2, —H, —Br o —CH_3, el bromo *sólo* aparece en el anillo con el grupo —OCH_3. La velocidad de la reacción se ve moderadamente afectada por la naturaleza de G, siendo decreciente según la serie: G = —CH_3 > —H > —Br > —NO_2. También se hace más lenta en presencia de ion bromuro adicional.

Indique todos los pasos del mecanismo más probable para esta reacción. Explique cómo su mecanismo justifica todos los hechos descritos.

16. Un estudiante algo ingenuo necesitaba cierta cantidad de bencidrol, $(C_6H_5)_2CHOH$, y decidió prepararlo por medio de la reacción entre bromuro de fenilmagnesio y benzaldehido. Sintetizó *un mol del reactivo de Grignard y, para asegurarse un buen rendimiento, agregó a éste dos moles de* aldehido, en vez de uno solo. Al proceder el aislamiento de lo obtenido, se sintió complacido al observar que había obtenido una buena cantidad de un producto cristalino; sin embargo, sus esperanzas se desvanecieron cuando un examen más detenido la reveló que no había obtenido bencidrol, sino la cetona benzofenona. Muy perplejo, el estudiante hizo la primera de muchas visitas al despacho de su profesor.

Volvió avergonzado al laboratorio y realizó de nuevo la reacción, utilizando cantidades equimolares de los reactivos, con lo que obtuvo un buen rendimiento del compuesto que necesitaba.

¿Qué falló en su primer intento? ¿Cómo le traicionó su generosidad con el benzaldehido? (*Indicación*: Vea Sec. 21.14. Examine la estructura del producto de adición inicial.) (Seguiremos su aventura en Cap. 25, Problema 20.)

17. (a) ¿Cómo se explica la facilidad con que los *éteres tetrahidropiranílicos* (Sec. 12.8) sufren hidrólisis con un ácido acuoso diluido? (b) Pronostique los productos de dicha hidrólisis para EtO-THP.

18. (a) Escriba las fórmulas estructurales de los compuestos L y M, además de los del *isoeugenol* y la *vanillina*.

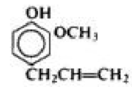
eugenol (abajo) + KOH, 225 °C ⟶ isoeugenol ($C_{10}H_{12}O_2$)

isoeugenol + $(CH_3CO)_2O$ ⟶ L ($C_{12}H_{14}O_3$) (Véase Sec. 24.10)

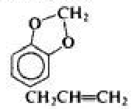
L + $K_2Cr_2O_7$, H_2SO_4, 75 °C ⟶ M ($C_{10}H_{10}O_4$)

M + HSO_3^-, H_2O, hervir ⟶ vanillina ($C_8H_8O_3$)

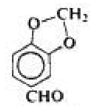
(b) Explique la conversión de eugenol en isoeugenol.



Eugenol



Safrol

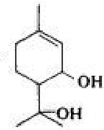


Piperonal

(c) Sugiera un modo de convertir *safrol* en *piperonal* (arriba).

19. Sugiera un mecanismo para la reacción siguiente:

$(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2C(CH_3){=}CHCHO + H_3O^+ \longrightarrow$



3,8-Carvomentenodiol

La etapa del cierre del anillo puede considerarse adición nucleofílica o electrofílica, dependiendo del punto de vista que se adopte. Indique si esto puede ser así, e identifique el electrófilo y el nucleófilo.

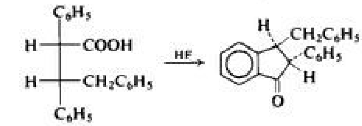
20. El trímero del tricloroacetaldehido (compárelo con el *paraldehido*, Sec. 21.3) existe en dos formas, N y O, que presentan las características RMN siguientes:

N: singulete, δ 4.28

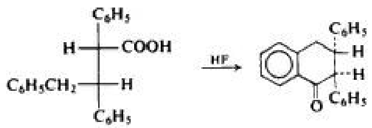
O: dos singuletes, δ 4.63 y δ 5.50, área de señales en razón 2 : 1.

Indique las estructuras de cada uno de estos compuestos con el máximo detalle posible.

21. ¿Cómo se explica la diferencia de comportamiento entre los diastereómeros IV y V? (*Indicación*: Dibuje proyecciones de Newman. ¿Cuáles son los grupos más voluminosos?)



IV



V

22. El acetal (VI) del glicerol con benzaldehido existe en dos configuraciones. (a) Dibújelas. (b) Una de ellas existe preferentemente en una conformación con el grupo fenilo en forma axial.



VI

¿Qué configuración es ésta, y qué contrarresta al factor estérico desfavorable?

23. Describa ensayos químicos sencillos que permitan distinguir entre:

(a) *n*-valeraldehído y dietil cetona
(b) fenilacetaldehído y alcohol bencílico
(c) ciclohexanona y ciclohexil metil éter
(d) 2-pentanona y 3-pentanona
(e) propionaldehído y dietil éter
(f) dietil acetal y *n*-valeraldehído
(g) dietil acetal y di-*n*-propil éter
(h) metil *m*-toluil cetona y propiofenona
(i) 2-pentanona y 2-pentanol
(j) paraldehído y isobutil éter
(k) dioxano y trioxano

Indíquese de forma explícita lo que *haría* y *observaría*.

24. Se cree que un compuesto desconocido puede ser alguno de los presentados a continuación; todos ellos hierven a temperaturas que sólo difieren en unos pocos grados entre sí. Describa cómo procedería para saber a cuál de las posibilidades realmente corresponde la sustancia desconocida. Use ensayos químicos sencillos donde sea posible; donde sea necesario, emplee métodos químicos más elaborados, como hidrogenación cuantitativa, degradaciones, equivalentes de neutralización y saponificación, etc. Utilice cualquier tabla de constantes físicas que considere de utilidad.

(a) fenilacetaldehído
m-tolualdehído
o-tolualdehído
acetofenona
p-tolualdehído

(b) metil *β*-feniletil cetona
ciclohexilbenceno
n-butirato de bencilo
alcohol *γ*-fenilpropílico

(c) isoforona (3,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona)
n-dodecano
bencil *n*-butil éter
alcohol *n*-nonílico

(d) *p*-cloroacetofenona
o-clorobenzoato de metilo
cloruro de *p*-clorobencilo
m-cloronitrobenceno

25. El *citral*, $C_{10}H_{16}O$, es un terpeno que constituye la mayor parte del aceite de lemongrás. Reacciona con hidroxilamina para dar un compuesto de fórmula $C_{10}H_{17}ON$, y con el reactivo de Tollens para dar un espejo de plata y un compuesto de fórmula $C_{10}H_{16}O_2$. Por oxidación vigorosa, el citral genera acetona, ácido oxálico (HOOC—COOH) y ácido levulínico ($CH_3COCH_2CH_2COOH$).

(a) Proponga una estructura para el citral que concuerde con estos datos y con la regla isoprénica (Sec. 10.31).

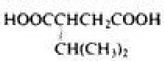
(b) De hecho, parece ser que el citral tiene dos isómeros, el citral *a* (*geranial*) y el citral *b* (*neral*), que dan los mismos productos de oxidación. ¿Cuál es la diferencia estructural más probable entre los dos isómeros?

(c) Por oxidación suave del geraniol (Cap. 18, Problema 23) se obtiene citral *a*; del nerol, se obtiene de forma análoga, citral *b*. Basándose en esto asigne estructuras a los citrales *a* y *b*.

26. La (+)-*carvotanacetona*, $C_{10}H_{16}O$, es un terpeno que se encuentra en el aceite de tuya. Reacciona con hidroxilamina y semicarbazida para dar derivados cristalinos. La prueba de Tollens es negativa, pero decolora rápidamente al $KMnO_4$ diluido y frío.

La carvotanacetona puede reducirse sucesivamente a *carvomentona*, $C_{10}H_{18}O$, y a *carvomentol*, $C_{10}H_{20}O$. La carvomentol no reacciona con ninguno de esos dos reactivos, pero da un resultado positivo con CrO_3/H_2SO_4.

Un grupo de investigadores encontró que la oxidación de la carvotanacetona dio ácido isopropilsuccínico y ácido pirúvico, $CH_3COCOOH$; otro grupo aisló ácido acético y ácido *β*-isopropilglutárico.



Acido isopropilsuccínico



Acido *β*-isopropilglutárico

¿Qué estructura única para la carvotanacetona concuerda con todos estos datos?

27. ¿Cuál de los siguientes compuestos puede dar origen a cada uno de los espectros infrarrojos ilustrados en la figura 21.4?

isobutiraldehído
2-butanona
tetrahidrofurano
etil vinil éter
ciclopropilmetanol
3-buten-2-ol

28. Dé una estructura o estructuras que concuerden con cada uno de los espectros RMC de la figura 21.5.

29. Dé una estructura o estructuras que concuerden con cada uno de los espectros RMN protónica de la figura 21.6.

30. Escriba las estructuras de los compuestos P, Q y R basándose en sus espectros infrarrojos (Fig. 21.7) y RMN (Fig. 21.8).

31. Dé la estructura del compuesto S basándose en sus espectros infrarrojo, RMC y RMN protónica (Fig. 21.9).

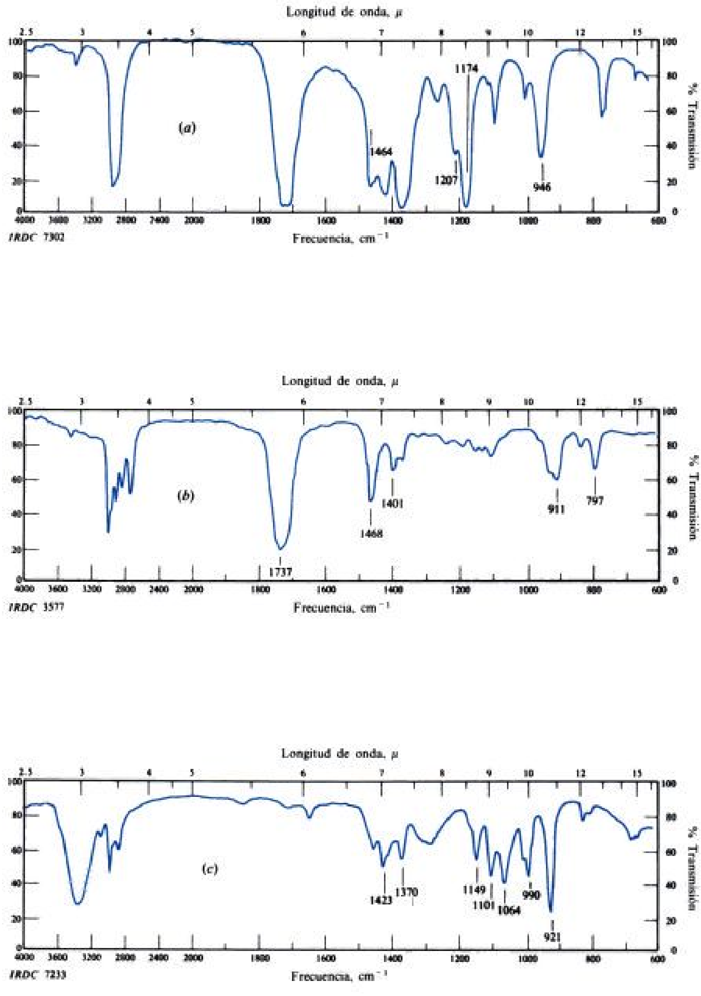


Fig. 21.4 Espectros infrarrojos para el problema 27.

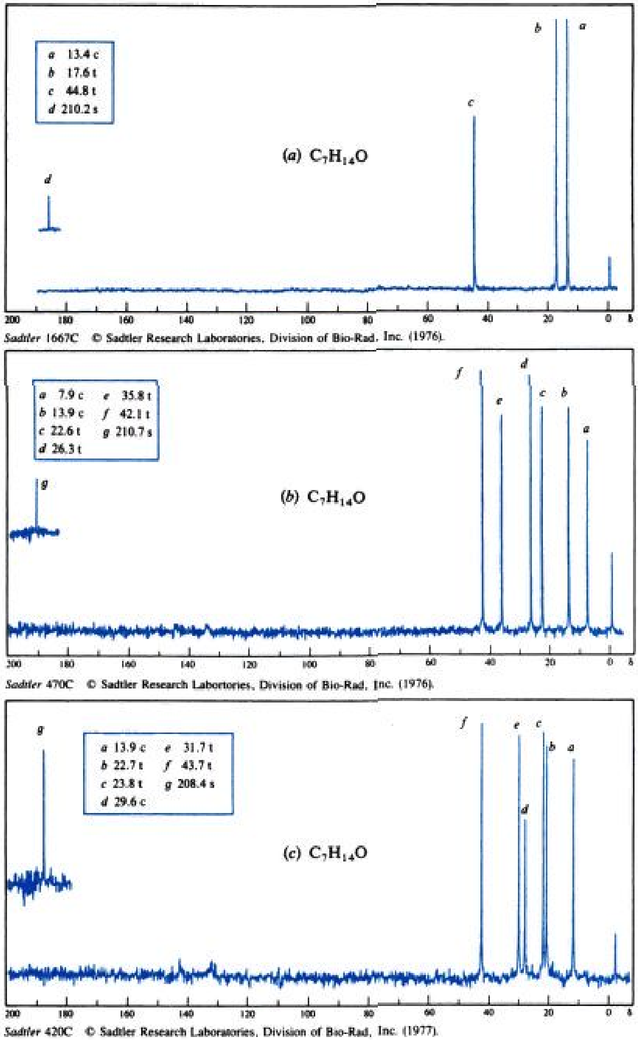


Fig. 21.5 Espectros RMC para el problema 28.

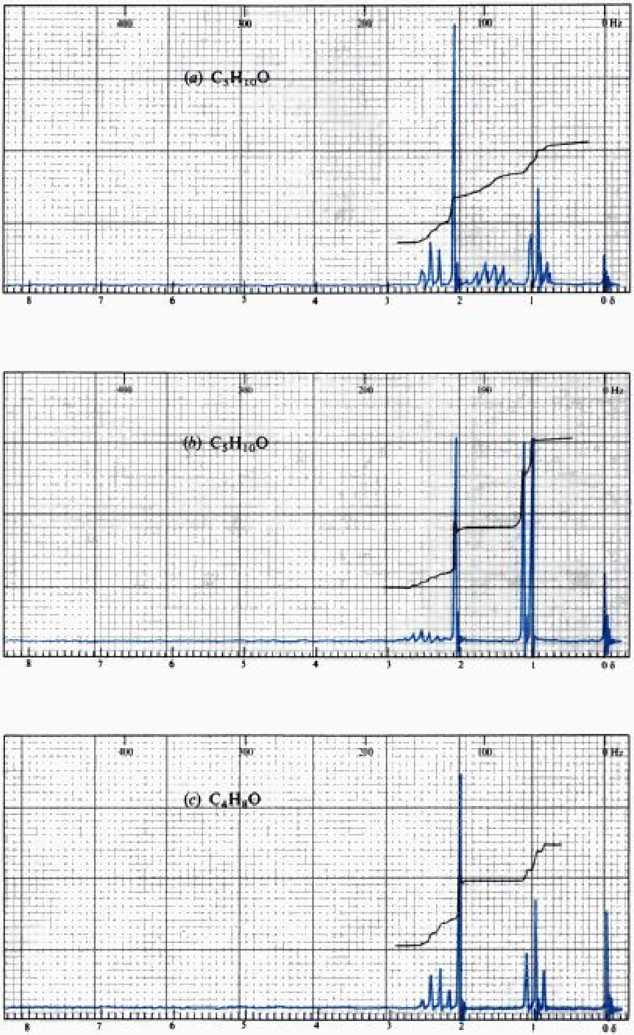
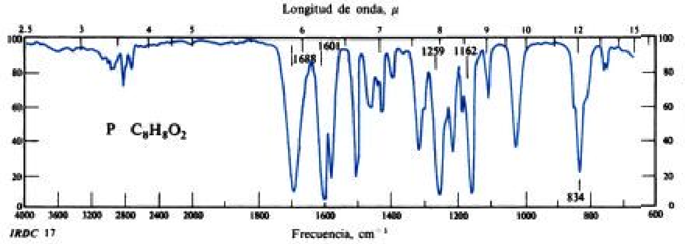
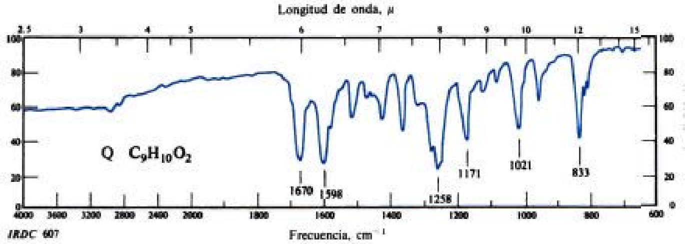


Fig. 21.6 Espectros RMN protónica para el problema 29.





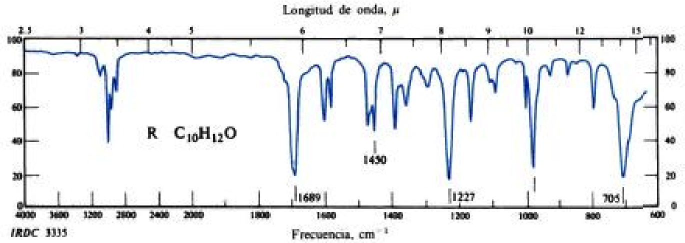


Fig. 21.7 Espectros infrarrojos para el problema 30.

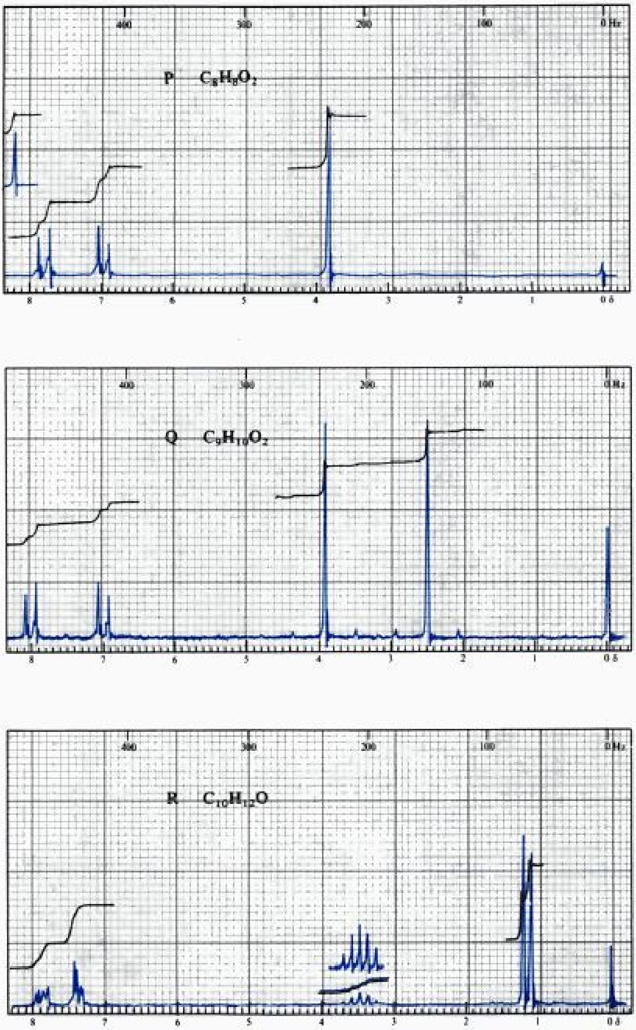
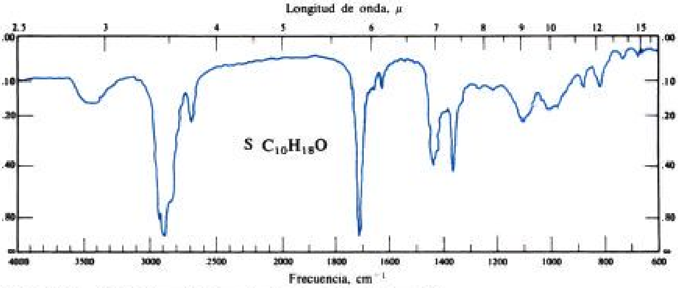
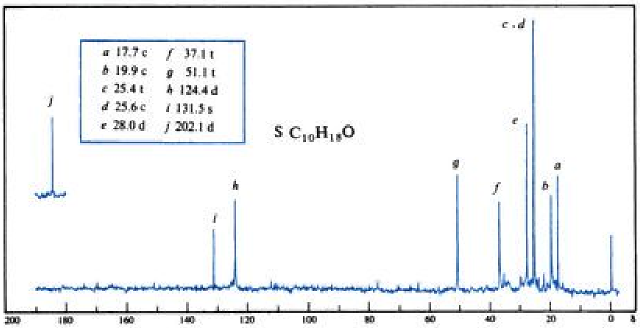


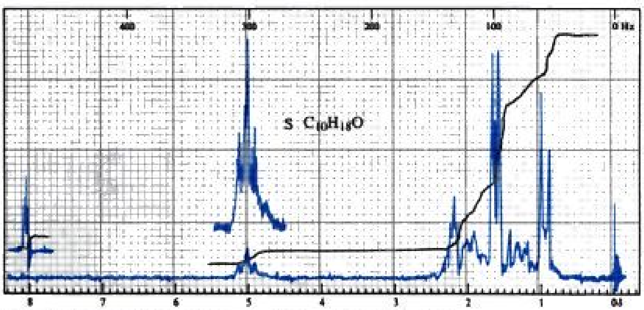
Fig. 21.8 Espectros RMN protónica para el problema 30.



Sadtler 15514K © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad, Inc. (1969).



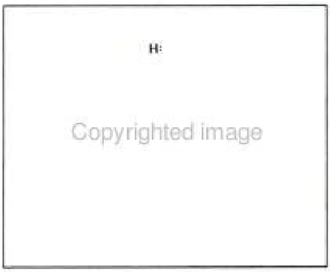
Sadtler 2918C © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad, Inc. (1977).



Sadtler 10936M © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad, Inc. (1971).

Fig. 21.9 Espectros infrarrojo, RMC y RMN protónica para el problema 31.

Estereoquímica III. Ligantes y caras enantiotópicas y diastereotópicas



22.1 Introducción

Hasta aquí hemos estudiado las relaciones estereoquímicas entre las moléculas; descubrimos que algunas son enantiómeros, otras diastereómeros, y otras no difieren en nada, sino que son idénticas. También hemos estudiado las reacciones estereoespecíficas, en las cuales moléculas estereoquímicamente diferentes reaccionan de forma diferente.

Pero como veremos en este capítulo, esto no es suficiente, sobre todo si queremos comprender la estereoquímica de las reacciones que tienen lugar en organismos vivos, o un número cada vez mayor de reacciones que se realizan en el laboratorio. Debemos profundizar y examinar las relaciones estereoquímicas *entre diferentes partes de la misma molécula*. Debemos ampliar nuestra definición de las reacciones estereoespecíficas para integrar esta más amplia visión de la estereoisomería.

Para introducirnos en estos nuevos conceptos, volvamos a un sistema de reacción ya conocido, la interconversión de alcoholes y aldehídos mediante oxidación y reducción, pero en un entorno muy especial.

22.2 Oxidación y reducción biológicas. Etanol y acetaldehído

Es posible oxidar alcoholes en el tubo de ensayo y también en organismos vivos. Examinemos sólo un ejemplo de dicha oxidación: la conversión del etanol en acetaldehído. Este es un ejemplo sencillo en lo que respecta a las reacciones biológicas, pero con ella podemos aprender ideas básicas de un concepto fundamental para comprender la estereoespecificidad: el concepto de ligantes y caras *enantiotópicas* y *diastereotópicas*.

$$\underset{\text{Etanol}}{CH_3CH_2OH} \underset{\text{reducción}}{\overset{\text{oxidación}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Acetaldehído}}{CH_3CHO}$$

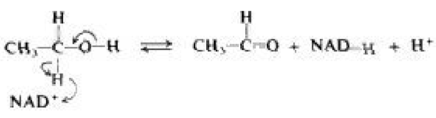
Como sucede prácticamente en todas las reacciones biológicas, ésta también necesita la catálisis mediante una enzima: en este caso, la del *alcohol-deshidrogenasa*. El agente oxidante es uno muy común en los sistemas biológicos, el *dinucleótido de nicotinamida-adenina*, o NAD. Se trata de una coenzima, es decir, de una molécula orgánica que trabaja con una enzima para ocasionar un cambio químico. Aquí, la enzima junta el etanol y la coenzima, y esta última efectúa la oxidación propiamente dicha.

El NAD es una molécula mucho más pequeña que la enzima. Se conocen su estructura y el cambio que sufre cuando actúa como agente oxidante (Sec. 40.15). El mecanismo de la oxidación ha sido tema de muchos estudios. Para nuestros propósitos, sólo necesitamos saber que el NAD oxidada por separación de un hidrógeno y de un par de electrones —de hecho, un ion hidruro— del sustrato. Representaremos la forma oxidada del NAD como NAD^+, y la reducida, como NADH.

La oxidación del etanol queda entonces:

$$CH_3CH_2OH + \underset{\text{NAD oxidado}}{NAD^+} \overset{\text{alcohol-deshidrogenasa}}{\rightleftharpoons} CH_3CHO + \underset{\text{NAD reducido}}{NADH} + H^+$$

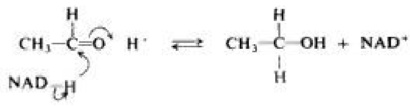
El etanol pierde uno de sus hidrógenos α con un par de electrones y luego —o quizá simultáneamente— pierde un protón del oxígeno para dar el aldehído.



Las enzimas, como todo catalizador, aceleran una reacción en ambos sentidos: en condiciones adecuadas, el alcohol-deshidrogenasa cataliza la reducción del acetaldehído a etanol mediante el NADH.

$$CH_3CHO + \underset{\text{NAD reducido}}{NADH} + H^+ \overset{\text{alcohol-deshidrogenasa}}{\rightleftharpoons} CH_3CH_2OH + \underset{\text{NAD oxidado}}{NAD^+}$$

La reducción sigue, por supuesto, la misma vía que la oxidación, pero en dirección opuesta. El acetaldehido gana un ion hidruro del NADH, y un protón, del disolvente.



Este es un ejemplo de la reacción típica de aldehidos y cetonas: la adición nucleofílica en la que el nucleófilo es el ion hidruro. Aquí trataremos también esta reacción de reducción.

22.3 Oxidación y reducción biológicas. Experimentos utilizando deuterio como marcador

Veamos ahora algunos experimentos clásicos realizados con esta reacción, utilizando alcohol-deshidrogenasa de levadura como catalizador y NAD como agente oxidante y reductor.

Cuando se oxida etanol ordinario, CH_3CH_2OH, en solución de D_2O, se obtiene NADH ordinario no marcado.

$$CH_3CH_2OH + NAD^+ \xrightleftharpoons{D_2O} CH_3CHO + \underset{\textit{No marcado}}{NAD{-}H} + H^+$$

Cuando se oxida etanol dideuterado, CH_3CD_2OH, en agua ordinaria, se obtiene NADD, es decir, NAD reducido que contiene un deuterio por molécula.

$$CH_3CD_2OH + NAD^+ \xrightleftharpoons{H_2O} CH_3CDO + \underset{\textit{Marcado}}{NAD{-}D} + H^+$$

Es evidente que la transferencia de hidrógeno pasa *directamente* del etanol al NAD^+, y no a través del disolvente.

Cuando se permite que el NADD obtenido de esta manera reduzca acetaldehido ordinario, CH_3CHO, se obtiene el etanol monodeuterado I, CH_3CHDOH.

$$CH_3CHO + NAD{-}D + H^+ \rightleftharpoons \underset{\text{I}}{CH_3{-}CHD{-}OH} + NAD^+$$

De este modo, el NADD retrotransfiere el tipo de hidrógeno que recibió anteriormente: deuterio.

Pues bien, ahora tenemos algo sorprendente: cuando se oxida el etanol I, *todo* su

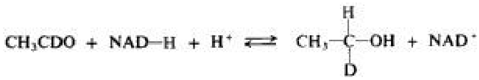
deuterio se encuentra transferido al NAD^+, obteniéndose NADD. Sólo se genera acetaldehído ordinario. Hay dos hidrógenos α en el etanol I, un protio y un deuterio.



I

No obstante, de éstos sólo se transfiere *uno* al NAD^+: el deuterio, el *mismo hidrógeno* que el NADD transfirió antes al acetaldehído. ¿Cómo puede «recordar» la molécula de NAD cuál de los hidrógenos transfirió al acetaldehído? Evidentemente, el etanol debe tener guardado este hidrógeno particular en un «cajón» distinto del otro. ¿Cómo ocurre esto si ambos son hidrógenos α?

Veamos otro experimento. Se prepara acetaldehído marcado, CH_3CDO. Al reducirlo con NADH, se obtiene el etanol monodeuterado II.



II

Cuando se oxida *este* etanol, no se transfiere *nada* de su deuterio al NAD^+; sólo se obtiene NADH ordinario. El deuterio permanece en el acetaldehído.



II

Una vez más, la molécula de NAD solamente vuelve a tomar el hidrógeno que antes había sido transferido al acetaldehído. Esta vez, el etanol tiene protio en lugar de deuterio en su «cajón» especial.

22.4 Oxidación y reducción biológicas. Estereoquímica

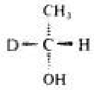
Tenemos ahora dos tipos de etanol monodeuterado: I y II. Uno sólo transfiere deuterio al NAD^+, mientras que el otro transfiere protio. ¿En qué pueden diferenciarse I y II? Para tener una respuesta, debemos examinar la estructura de la molécula. Si uno de los hidrógenos α es deuterio, la molécula es quiral, pudiendo existir como un par de enantiómeros. El etanol I es uno de estos enantiómeros, y el II, el otro.



I II

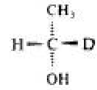
La mayor parte de este cuidadoso trabajo, publicado en 1953, fue realizada por Frank H. Westheimer y Birget Vennesland (Universidad de Chicago). La formación de los alcoholes enantiómeros I y II se demostró inequívocamente sin medir la rotación óptica. No se disponía de material suficiente. Cuatro años después fue posible la medición directa de la rotación óptica del CH_3CHDOH. Los enantiómeros tienen las configuraciones indicadas: I es el (*R*)-(+)-isómero, y II es el (*S*)-(−)-isómero.

Es evidente entonces que el «cajón» especial, en el que el etanol mantiene su hidrógeno transferible, es una ubicación estereoquímica particular en la molécula. Sólo I puede perder D, mientras que II puede perder H; como muestran las fórmulas estereoquímicas, estos átomos ocupan las mismas posiciones relativas en ambas moléculas; a la «izquierda» de los dibujos presentados.



I

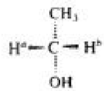
Sólo pierde D



II

Sólo pierde H

Ahora bien, un punto importante: no cabe duda alguna de que el etanol no marcado —el tipo con que trata el organismo regularmente— se comporta de la misma manera que las moléculas marcadas: al ser oxidado por NAD^+, sólo da el H^a, el hidrógeno de la «izquierda», reteniendo el H^b. El uso del deuterio y la formación de enantiómeros es una técnica que ilustra el curso estereoquímico de la reacción: donde el agente oxidante biológico discrimina completamente entre dos hidrógenos aparentemente equivalentes de la molécula del etanol.



Etanol ordinario

Sólo pierde H^a

Sin embargo, el argumento está incompleto. La evidencia descrita indica que hay discriminación estereoquímica en la *formación* del etanol —tanto en la reducción como en la oxidación—. Volvamos a nuestros alcoholes marcados. Sólo se genera I por reducción del acetaldehido no marcado por el NADD; sólo se forma II por reducción del acetaldehído marcado por el NADH.

Examinemos esta reducción comenzando con la formación de I. El carbono carbonílico del acetaldehído está ligado a otros tres átomos, siendo plana esta parte de la molécula. La reducción implica la transferencia de D del NADD al carbono carbonílico, esto es, a una u otra de las caras de esta molécula plana. Como se muestra en la figura 22.1, el producto que resulte dependerá de la cara a la que se ligue D. El ataque por la vía (*a*) daría el etanol I, y el que sigue la vía (*b*), el II. El hecho de que sólo se obtiene I demuestra que el ataque ocurre por la vía (*a*); el NADD transfiere D sólo a una de las caras del aldehido, esquivando totalmente la otra.

Si examinamos la reducción del acetaldehido marcado por el NADH de la misma manera (Fig. 22.2), hallamos exactamente lo mismo: el NADH transfiere H sólo a una de las caras de la molécula plana. Además, la cara que elige es la *misma* que selecciona el NADD en

la otra reacción. En ambos casos, el NAD reducido ataca sólo por la vía (a) —desde la «izquierda», de acuerdo con la orientación que dimos a las moléculas.

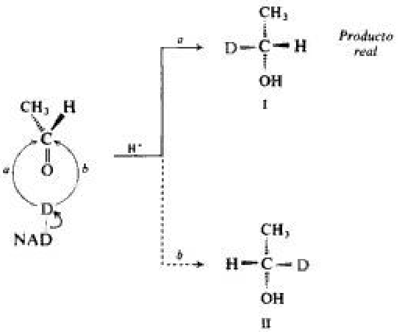


Fig. 22.1 Reducción enzimática del CH_3CHO mediante NADD. La unión de D podría realizarse por la vía (*a*) o por la (*b*), para dar I o II. La vía (*a*) es la que realmente se sigue.

Tampoco aquí, al igual que en la oxidación, puede haber duda de que la reacción de las moléculas no marcadas sigue exactamente el mismo curso estereoquímico que la reacción de las marcadas, y en que el NADH discrimina entre las dos caras de la molécula del

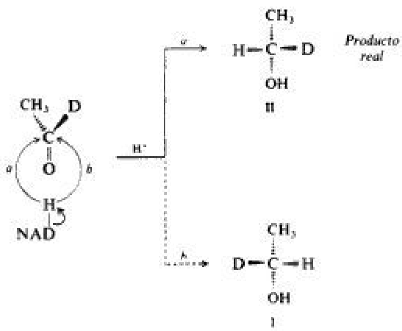
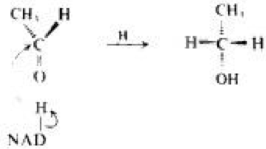


Fig. 22.2 Reducción enzimática del CH_3CDO mediante NADH. La unión de H podría realizarse por la vía (*a*) o por la (*b*), para dar I o II. La vía (*a*) es la que realmente se sigue.

acetaldehído. De nuevo, el empleo del deuterio en la formación de enantiómeros es un artificio para revelar la estereoquímica de la reacción.



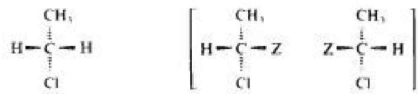
Llamamos a esto «estereoquímica», pero es de un tipo muy extraño de estereoquímica. Tanto el acetaldehído como el etanol no marcado son aquirales; en lo que a éstos atañe, no se genera ni destruye ningún centro quiral en estas reacciones; tampoco involucran la formación o reacción de estereoisómeros. No obstante, se trata de estereoquímica: el sistema enzima-coenzima discrimina *tridimensionalmente* entre dos posiciones en apariencia equivalentes en el etanol y entre dos caras supuestamente equivalentes del acetaldehído, ampliando nuestra definición de estereoespecificidad, una **reacción estereoespecífica** es aquella en la cual moléculas estereoquímicamente diferentes —o *partes estereoquímicamente distintas de una molécula*— reaccionan de forma diferente.

En sistemas biológicos, la discriminación —estereoespecificidad— es más la regla que la excepción, y también se ha logrado en sistemas hechos por el hombre. Para entender lo que implica —los sustratos necesarios y las condiciones especiales requeridas— debemos tratar un concepto estereoquímico que sólo hemos visto superficialmente.

22.5 Ligantes enantiotópicos y diastereotópicos

En la sección 16.7 vimos que, para explicar el número de señales en los espectros RMN, es necesario considerar la relación estereoquímica entre partes diferentes de la misma molécula. Tenemos que decidir si ciertos ligantes —átomos o grupos— que son equivalentes en composición química y ubicación sobre una cadena o un anillo son estereoquímicamente equivalentes o no.

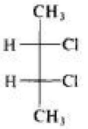
Para profundizar más, utilicemos nuestra antigua herramienta, el concepto del número de isómeros (Sec. 4.2). Si dos átomos de una molécula son verdaderamente equivalentes, el reemplazo de cualquiera de ellos debe dar el mismo producto. Consideremos una molécula simple como el cloruro de etilo, y centremos nuestra atención sobre el C-1 y sus dos hidrógenos. Imaginemos que uno de estos hidrógenos es reemplazado por algún átomo o grupo, Z. Según el hidrógeno que reemplacemos, obtenemos III o IV, y apreciaremos de inmediato que son enantiómeros. Hemos generado mentalmente un centro quiral nuevo.



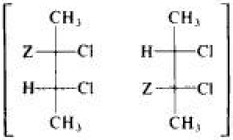
Hidrógenos enantiotópicos III IV

Puesto que los productos no son idénticos, sino estereoisómeros, los dos hidrógenos *no son estereoquímicamente equivalentes*. Esos pares de ligantes son **enantiotópicos**: *el reemplazo de uno u otro de ellos da un enantiómero u otro de un par.*

El cloruro de etilo tiene el par de ligantes enantiotópicos unido al mismo carbono, pero no es necesario que siempre sea así. En el *meso*-2,3-diclorobutano, por ejemplo, los hidrógenos en negrita se hallan sobre carbonos distintos; no obstante, nuestra técnica imaginaria de reemplazo indica sin lugar a dudas que son enantiotópicos. (Para comprobar que V y VI son efectivamente enantiómeros, gire VI 180° sobre el plano.)



Hidrógenos enantiotópicos
Sobre carbonos diferentes

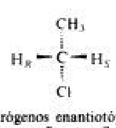


V VI

«Reemplazo» —imaginario o verdadero— no significa necesariamente eliminar un ligante entero y colocar otro en su lugar. Por ejemplo, el ligante $-CH_2OH$ es realmente *reemplazado por* $-CH_2Z$ si Z se sustituye por $-OH$.

Se denomina *centro proquiral* a un carbono que tiene dos ligantes enantiotópicos, porque el reemplazo de uno de ellos convertiría a ese carbono en un centro quiral. Al igual que el carbono de CWXYZ es un centro quiral, el de CWWXY es un centro proquiral. Este concepto puede ser útil, a veces, para detectar ligantes enantiotópicos, pero no todos los pares enantiotópicos se ajustan a esta formulación: los hidrógenos del *meso*-2,3-diclorobutano, por ejemplo, como acabamos de ver. *El procedimiento más seguro y fácil para detectar ligantes enantiotópicos es mediante el reemplazo imaginario.*

¿Cómo referirnos a un ligante de un par enantiotópico en particular sin dibujar una fórmula estereoquímica y marcarlo? Utilizamos el procedimiento de Cahn-Ingold-Prelog (Secs. 4.15 y 4.16) de un modo especial. Le asignamos al ligante particular implicado mayor prioridad que a su compañero: imaginamos, por ejemplo, que se ha reemplazado un átomo por un isótopo más pesado —por ejemplo, deuterio por protio—. Luego especificamos esta molécula imaginaria de la manera usual como *R* o *S*. Si el ligante reemplazado da la configuración *R*, se especifica como pro-*R*; si da la *S*, pasa a ser pro-*S*. Utilizando este procedimiento con el cloruro de etilo, por ejemplo, especificamos los hidrógenos enantiotópicos de la siguiente manera, en donde H_R es pro-*R* y H_S es pro-*S*.



Hidrógenos enantiotópicos:
pro-*R* y pro-*S*

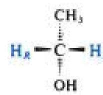
No debemos confundir estas especificaciones con la especificación como *R* o *S* de ningún enantiómero real generado por reemplazo efectivo de un ligante. La especificación de este último depende de la prioridad del ligante nuevo. El reemplazo real del hidrógeno pro-*R* de cloruro de etilo por D da el (*R*)-enantiómero, pero el reemplazo por OH da el (*S*)-enantiómero.

¿Por qué nos interesa este concepto? El término *enantiotópico* significa «en lugares de imagen especular». Es aquí donde encontramos la importancia de la relación: los ligantes enantiotópicos se hallan en entornos que son imágenes especulares entre sí. Un reactivo ordinario ópticamente inactivo no advierte esta diferencia ambiental y no distinguirá entre ligantes enantiotópicos. Un átomo de bromo atacante, por ejemplo, percibirá como idénticos los hidrógenos enantiotópicos del cloruro de etilo, por lo que no discriminará entre ellos: ambos serán arrancados con igual velocidad.

Pero no todos los reactivos son ópticamente inactivos. Hemos visto (Sec. 4.11 y 9.3) que las enzimas de los sistemas biológicos *son* ópticamente activas como lo son un número cada vez mayor de los catalizadores hechos por el hombre y utilizados en la síntesis orgánica (Sección 20.7). Los reactivos ópticamente activos (o en presencia de catalizadores ópticamente activos) perciben la diferencia entre entornos de imagen especular y distinguen entre ligantes enantiotópicos. No comprenderemos la importante química de tales reactivos, a menos que reconozcamos la relación enantiotópica.

Debemos dejar un punto claro. Usamos el reemplazo imaginario de ligantes como el modo más conveniente para descubrir si son enantiotópicos o no: se trata de un método puramente intelectual. En una reacción real, la discriminación entre ligantes enantiotópicos por un reactivo quiral no se limita a la formación de uno u otro de un par de enantiómeros; no es necesaria la creación de un centro quiral nuevo.

La oxidación de etanol a acetaldehído, por ejemplo, implica la pérdida de uno de los hidrógenos α del alcohol. Aplicando nuestra prueba del reemplazo, es fácil ver que estos hidrógenos son enantiotópicos. (De hecho, *ya* hicimos esta prueba; en la sección anterior

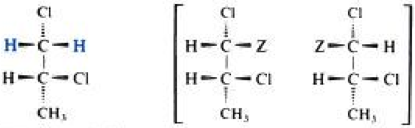


Hidrógenos enantiotópicos:
pro-*R* y pro-*S*
Sólo pierde H_R *hacia* NAD^+

vimos que el reemplazo por deuterio da lugar a la formación de enantiómeros.) Cuando la oxidación es enzimática, sabemos que el NAD^+ sólo arranca uno de estos hidrógenos en particular, aquél que ahora especificamos como pro-*R*. Tanto el sustrato, el etanol, como el producto, el acetaldehído, son aquirales; no obstante, el agente oxidante ópticamente activo discrimina totalmente entre entornos que son imágenes especulares entre sí de estos hidrógenos enantiotópicos.

Tomemos ahora otra molécula, 1,2-dicloropropano —el isómero *R*, por ejemplo— y concentremos nuestra atención en los hidrógenos ligados al C-1. Imaginemos de nuevo que

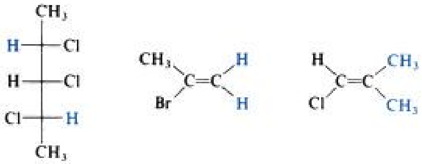
uno de estos hidrógenos es sustituido por Z. Según los hidrógenos que se reemplazan, obtenemos VII o VIII, que, como vemos, son diastereómeros.



Hidrógenos diastereotópicos VII VIII

Los dos hidrógenos a reemplazar tampoco son estereoquímicamente equivalentes, aunque por una razón diferente de la vista antes. Se dice que ese par de ligantes es **diastereotópico**: *el reemplazo de uno u otro da un diastereómero u otro de un par.*

Utilizando nuestra prueba de reemplazo, determinamos que un conjunto de ligantes diastereotópicos a veces está ligado a carbonos distintos dentro de una molécula, y a veces está unido a carbonos enlazados con una unión doble —no debe olvidarse que los isómeros geométricos son, después de todo, un tipo de diastereómeros—. Por ejemplo:



Ligantes diastereotópicos

Los ligantes diastereotópicos existen en medios que no son idénticos ni imágenes especulares entre sí. Tanto si un reactivo atacante es ópticamente activo como si no, siente la diferencia entre estos ambientes, y distingue entre los ligantes. Un átomo de bromo atacante, por ejemplo, percibe como distintos los hidrógenos diastereotópicos del 1,2-dicloropropano, por lo que discrimina entre ellos durante su ataque; los dos se separarán con velocidad diferente.

Como antes, el reemplazo imaginario de ligantes es nuestra manera de detectar la relación estereoquímica. No es necesario un reemplazo real, ni tampoco que se formen estereoisómeros. Un reactivo distingue entre ligantes diastereotópicos, cualquiera que sea la reacción que tiene lugar.

En conjunto, los ligantes enantiotópicos y diastereotópicos se conocen como ligantes **heterotópicos**, es decir, ligantes «en lugares diferentes». Los conjuntos de ligantes que se encuentran en entornos estereoquímicos idénticos —ligantes, cuyo reemplazo imaginario conduce a productos idénticos— se llaman **homotópicos**, esto es, «en el mismo lugar».

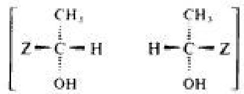
22.6 Caras enantiotópicas y diastereotópicas

Hemos empezado por examinar la relación estereoquímica entre partes diferentes de la misma molécula, y hasta ahora sólo hemos visto distintos ligantes: átomos o grupos diferentes unidos a la molécula. Ahora es cuando tenemos que analizar una molécula plana —en realidad, una molécula que contiene una parte plana— y la tratamos como si tuviera *caras*. Hicimos esto, por ejemplo, al estudiar las reacciones de adición de alquenos (Sec. 9.5) y de compuestos carbonílicos (Sec. 22.4). Aquí analizaremos la relación estereoquímica entre caras diferentes de la misma molécula.

Utilicemos el concepto del número de isómeros. Si dos caras de una molécula son verdaderamente equivalentes, la unión de un átomo o grupo a cualquiera de ellas dará el mismo producto. Consideremos la molécula simple acetaldehido. Como aldehido, sufre la adición nucleofílica característica. Imaginemos, entonces, que el nucleófilo :Z se liga al carbono carbonílico y, para completar la reacción, se une un protón al oxígeno del carbonilo. Vimos que el acetaldehido es una molécula plana. Podemos unir :Z a una u otra de sus caras, y dependiendo de la cara obtenemos IX o X, que son enantiómeros. Mentalmente hemos generado un nuevo centro quiral.



Caras enantiotópicas

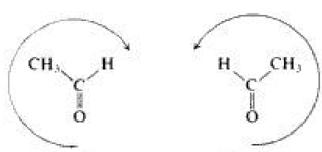


IX X

Como los productos no son idénticos, sino estereoisómeros, las dos caras no son estereoquímicamente equivalentes. Son ejemplos de **caras enantiotópicas**: *la unión de un ligante a una u otra da origen a un enantiómero u otro de un par.*

El átomo central de una cara enantiotópica es otro tipo de *centro proquiral*. Al igual que el carbono del CWWXY es un centro proquiral tetraédrico, el carbono CWXY es un centro proquiral trigonal.

Para especificar una cara de un par enantiotópico en particular, nuevamente adaptamos el procedimiento de Cahn-Ingold-Prelog. Asignamos prioridad a la base usual (Sec. 4.16) a los tres ligantes unidos al centro proquiral (trigonal), y lo imaginamos extendido sobre un papel ante nosotros. Si procedemos en el orden de prioridad decreciente de los ligantes, y seguimos con la vista una dirección en el sentido de las manillas del reloj, la cara dirigida hacia nosotros se especifica como **cara** *Re* (*re*ctus) y a la inversa, se especifica como **cara** *Si* (*si*nister). Por ejemplo:



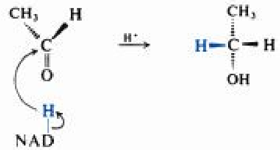
Cara *Re* Cara *Si*

Un reactivo ópticamente inactivo que se aproxime a una u otra cara de un par enantiotópico, no percibirá diferencia y atacará indiscriminadamente. Sin embargo, un

reactivo ópticamente activo sí la notará, y discriminará; se unirá en mayor o menor grado a una cara u otra.

Otra advertencia: la unión imaginaria de un ligante es sencillamente una prueba mental; es la manera más fácil de identificar caras enantiotópicas. Un reactivo quiral discrimina entre estas caras aunque no se formen enantiómeros. En la reacción química real, no es necesario que se cree un centro quiral nuevo.

En la reducción enzimática del acetaldehído a etanol vimos que el NADH transfiere H a una sola de las caras del aldehído —cara que ahora reconocemos como *Re*—. Puesto que el ligante que se está uniendo es H, igual que el ya presente en la molécula, no forman enantiómeros. No obstante, son caras enantiotópicas y entre ellas hay una discriminación total.



Sólo ataca la cara Re

Dependiendo de la estructura del resto de la molécula, también puede haber **caras diastereotópicas**: *la unión de un ligante a una u otra cara da origen a un diastereómero u otro de un par.* Al igual que lo ligantes diastereotópicos, los reactivos discriminan entre las caras diastereotópicas, sean o no ópticamente activos.

En conjunto, las caras enantiotópicas y diastereotópicas se denominan caras **heterotópicas**. Aquellas que no lo son, es decir, las estereoquímicamente equivalentes, se llaman **homotópicas**.

22.7 Origen de la enantioespecificidad

Hasta ahora sólo hemos hablado en términos generales: un reactivo ópticamente activo «siente la diferencia entre entornos que son imágenes especulares entre sí», hemos dicho, y «distingue entre» ligantes o caras enantiotópicas. Seamos más específicos. Tomemos como ejemplo la reducción enzimática del acetaldehído y veamos lo que debe estar involucrado.

Una enzima es una molécula enorme, entera o casi enteramente proteína. Es una cadena alargada, convolucionada, enrollada y doblada de manera complicada e irregular: a primera vista, es una disposición al azar, sin embargo es realmente muy característica de cada una de las moléculas de esa enzima. (Como ejemplo, véase la estructura tridimensional de la

α-quimotripsina en Sec. 41.2.) Esta forma característica permite que la enzima realice su tarea específica.

El acetaldehído, como cualquier sustrato, es ligado por la enzima. En una ubicación particular dentro de la molécula gigante hay un lugar de un tamaño, una forma y una naturaleza química tales que puede sujetar al acetaldehído. (Como indicó Emil Fischer (Sec. 40.16), la enzima y el sustrato «deben ajustarse como la cerradura y la llave».) Representemos el lugar *de manera puramente esquemática* (Fig. 22.3) como tres agujeros en la superficie de la enzima: un agujero grande para CH_3, uno de tamaño mediano para O y uno pequeño para H. Como se ilustra, podemos colocar el acetaldehído sobre el sitio de manera tal que cada ligante se ajuste en su propio agujero —pero *sólo si* una cara en particular de la molécula (la cara *Re*) está vuelta hacia arriba. Si invertimos la molécula, ya no puede ajustarse: podemos colocar O, por ejemplo, en su agujero de tamaño medio, pero entonces CH_3 se encuentra sobre el agujero pequeño y H sobre el grande. (La llave debe estar hacia arriba, en la posición correcta, para que se ajuste en la cerradura.)

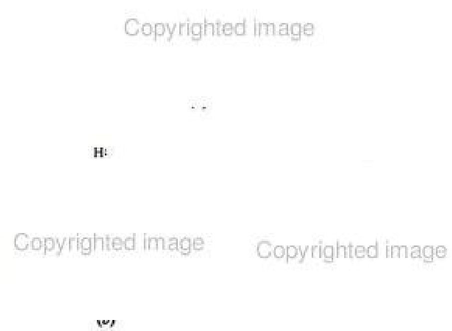


Fig. 22.3 Representación esquemática de la reducción enzimática del acetaldehído. (*a*) Sitio enlazante sobre la superficie de la enzima, con agujeros para CH_3, O y H. (*b*) Acetaldehído ligado al sitio de la única manera en que puede ajustarse, con la cara *Re* hacia arriba. Sólo esta cara puede recibir H de NADH.

El agente reductor, la coenzima NADH, se encuentra también ligado a la enzima, y también de un modo muy específico: en la posición exacta para transferir H al acetaldehído. De acuerdo con nuestra representación esquemática, esta transferencia sólo puede tener lugar sobre la cara superior del acetaldehído, la que está expuesta. Dado que el acetaldehído ligado tiene su cara *Re* hacia arriba, la transferencia sólo puede tener lugar hacia esa cara. (La llave puede girar en la cerradura sólo cuando se toma por el extremo exterior.)

Así es como el reactivo —la enzima-coenzima— reconoce los entornos que son imágenes especulares entre sí de las dos caras, mediante su propia quiralidad, y puede discriminar entre ellos.

Esto es posible debido a la forma particular en que la enzima reúne sustrato y reactivo. Esta enantioespecificidad es sinforia.

PROBLEMAS

1. Escriba una fórmula estereoquímica para cada uno de los siguientes compuestos. Identifique todos los pares de ligantes y caras heterotópicas, y especifique cada par como enantiotópico o diastereotópico. Marque cada ligante como pro-*R* o pro-*S*, y cada cara como *Re* o *Si*. (*Nota*: En la mayoría de estos compuestos puede haber considerablemente más de lo que aparece a primera vista.)

(a) 3-cloropentano
(b) 1,3-propanodiol
(c) 2-butanona
(d) (*R,S*)-2,4-pentanodiol
(e) (*R,R*)-2,4-pentanodiol
(f) (*S*)-$CH_3CHOHCHO$
(g) metilciclopropano
(h) 3-metilciclopropeno
(i) *cis*-2-buteno
(j) 2-metil-2-buteno

2. En otro experimento, Westheimer y Vennesland (Sec. 22.4) trataron etanol marcado II, de la manera siguiente:

$$\underset{\text{II}}{CH_3CHDOH} \xrightarrow[\text{piridina}]{\text{TsCl}} CH_3CHDOTs \xrightarrow{OH^-} CH_3CHDOH$$

y oxidaron el producto, CH_3CHDOH, con NAD^+ (no marcado). (a) ¿Cuál es el producto, CH_3CHDOH? (b) ¿Cuál esperaría obtener, NADH o NaDD?

3. Veamos el trabajo de la oxidación-reducción enzimática del etanol-acetaldehido desde el punto de vista del NAD. Se hicieron las siguientes observaciones. [La reacción en (v) es reducción química corriente. Todas las demás son catalizadas por enzimas. La oxidación por la glucosa en (iii) implica una enzima distinta del alcohol-deshidrogenasa.]

(i) $NAD^+ \xrightarrow{CH_3CD_2OH} NADD(i)$ — *Un D por molécula*

(ii) $NADD(i) \xrightarrow{CH_3CHO} NAD^+(ii)$ — *Nada de D*

(iii) $NADD(i) \xrightarrow{\text{glucosa}} NAD^+(iii)$ — *Un D por molécula*

(iv) $NAD^+(iii) \xrightarrow{CH_3CH_2OH} NADD(iv)$ — *Un D por molécula*

(v) $NAD^+ \xrightarrow[D_2O]{Na_2S_2O_4} NADD(v)$ — *Un D por molécula*

(vi) $NADD(v) \xrightarrow{CH_3CHO} NAD^+(vi)$ — *0.44 D por molécula*

Hay entonces tres muestras de NADD, cada una con un átomo de deuterio por molécula: NADD(i), NADD(iv), NADD(v). Cuando es oxidado por CH_3CHO, cada NADD da NAD^+ que contiene un número diferente de átomos de deuterio por molécula: ninguno, uno y 0.44.

Prescindiendo de la fórmula estructural exacta del NADH, ¿qué puede concluirse en cuanto a su estructura? Utilizando letras para indicar grupos desconocidos, escriba una fórmula estructural para NADH. ¿Cuál es la relación entre NADD(i) y NADD(iv)? ¿Qué es NADD(v)? Explique detalladamente cada una de estas observaciones.

4. La figura 20.8 (Sec. 20.7) ilustra la hidrogenación del ácido 1-acetamidopropenoico con el catalizador de Wilkinson para producir acetilalanina, que, por hidrólisis, da el aminoácido alanina.

(a) Cuando el (*R*)-profos es parte del catalizador, la síntesis da finalmente el aminoácido natural

(*S*)-alanina. Considerando la naturaleza del paso de hidrólisis (observe las estructuras implicadas), ¿cuál de las acetilalaninas de la figura 20.8 produciría este aminoácido?

(b) Identifique las caras enantiotópicas en el ácido 1-acetamidopropenoico. Márquelas como *Re* o *Si*.

(c) ¿A cuál de estas caras se adiciona preferentemente el hidrógeno?

5. Utilizando el mismo enfoque de la figura 22.3 (Sec. 22.7), ilustre esquemáticamente cómo discrimina el NAD^+ entre los hidrógenos enantiotópicos del etanol.

6. El sistema de reacciones llamado *respiración* (Sec. 41.5) es la etapa final y aeróbica en la utilización biológica del alimento —carbohidratos, proteínas y grasas— como combustible. En la respiración es característica la interconversión de ciertos ácidos carboxílicos, un proceso que tiene lugar en prácticamente todo organismo aeróbico. En 1937, H. A. Krebs propuso una secuencia particular de cambios químicos —el *ciclo del ácido tricarboxílico de Krebs*— para esta interconversión. Una parte de este ciclo involucra la siguiente transformación, por la vía del intermediario clave, el *ácido cítrico*.



Acido oxaloacético — Acido cítrico — Acido α-cetoglutárico

Krebs pronosticó lo siguiente: si el ácido cítrico es realmente el intermediario, entonces el ácido oxaloacético, marcado isotópicamente en uno de los grupos carboxilo (C*OOH), daría ácido α-cetoglutárico con la marca dividida igualmente entre sus grupos carboxilo. En 1941 se publicaron los resultados de tales experimentos de marcaje: contrario a la predicción de Krebs, se encontró que el ácido α-cetoglutárico formado tenía la marca en *uno* solo de sus carboxilos, como se ilustró antes.

(a) ¿Cuál puede haber sido la línea de razonamiento que llevó a Krebs a su predicción?

(b) ¿Es válida esta línea de razonamiento? Explique su respuesta.

(c) De acuerdo con los experimentos de marcaje, ¿puede ser el ácido cítrico un intermediario en el proceso presentado?

7. A continuación se anotan algunas transformaciones catalizadas por enzimas. Para cada una de ellas diga si puede haber discriminación o no con una base estereoquímica (esto es, una discriminación *distinta* a cualquiera de las indicadas. Explique su respuesta en cada caso mediante el empleo de fórmulas estereoquímicas.

(a) (*R*)-$CH_3CHOHCHO \longrightarrow CH_3CHOHCH_2OH$
(*R*)-Lactaldehído — 1,2-Propanodiol

(b) $CH_2OHCHOHCH_2OH \longrightarrow CH_2OHCHOHCH_2OPO_3H_2$
Glicerol — 1-Fosfato del glicerol

(c) (*S,S*)-$HOCH_2CHOHCHOHCH_2OH \longrightarrow HOCH_2CHOHCHOHCH_2OPO_3H_2$
L-Treitol — 1-Fosfato del L-treitol

(d) (*R,S*)-$HOCH_2CHOHCHOHCH_2OH \longrightarrow HOCH_2CHOHCHOHCH_2OPO_3H_2$
L-Eritritol — 1-Fosfato del L-eritritol

(e) *trans*-$HOOCCH{=}CHCOOH \longrightarrow HOOCCH_2CHOHCOOH$
Acido fumárico — Acido málico

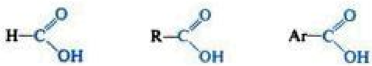
(f) $HOOCCH_2CH_2COOH \longrightarrow$ *trans*-$HOOCCH{=}CHCOOH$
Acido succínico — Acido fumárico

23

Acidos carboxílicos

23.1 Estructura

De los compuestos orgánicos que muestran acidez apreciable, los ácidos carboxílicos son los más importantes. Estas sustancias contienen el **grupo carboxilo**



unido a un hidrógeno (HCOOH), a un grupo alquilo (RCOOH) o a un arilo (ArCOOH). (Véase Fig. 23.1.) Por ejemplo:

$HCOOH$	CH_3COOH	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH$
Acido fórmico	Acido acético	Acido láurico	Acido oleico
Acido metanoico	Acido etanoico	Acido dodecanoico	Acido *cis*-9-octadecenoico



Acido benzoico



Acido *p*-nitrobenzoico



Acido fenilacético

$CH_3{-}CH(Br){-}COOH$

Acido α-bromopropiónico
Acido 2-bromopropanoico



Acido ciclohexanocarboxílico

$CH_2{=}CHCOOH$

Acido acrílico
Acido propenoico

Trátese de un grupo alifático o aromático, saturado o no, sustituido o no, las propiedades del grupo carboxilo son esencialmente las mismas.

(*a*)

(*c*)

Fig. 23.1 Modelos de algunos ácidos carboxílicos: (*a*) ácido acético, CH_3COOH; (*b*) ácido ciclohexanocarboxílico *ciclo*-$C_6H_{11}COOH$; (*c*) ácido benzoico C_6H_5COOH.

23.2 Nomenclatura

Los ácidos carboxílicos alifáticos se conocen desde hace tiempo y tienen nombres comunes que se refieren más a su origen que a sus estructuras químicas. Los **nombres comunes** de los ácidos más importantes se indican en la tabla 23.1. El *ácido fórmico*, por ejemplo, causa el ardor que produce la picadura de hormiga (del latín: *formica*, «hormiga»); el *ácido butírico* confiere a la mantequilla rancia su olor típico (del latín: *butyrum*, «mantequilla»); y los *ácidos caproico, caprílico* y *cáprico* se encuentran en la grasa de la cabra (del latín: *caper*, «cabra»).

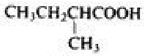
Tabla 23.1 ACIDOS CARBOXÍLICOS

Nombre	Fórmula	P.f., °C	P.e., °C	Solubilidad g/100 g H_2O
Fórmico	$HCOOH$	8	100.5	∞
Acético	CH_3COOH	16.6	118	∞
Propiónico	CH_3CH_2COOH	−22	141	∞
Butírico	$CH_3(CH_2)_2COOH$	−6	164	∞
Valeriánico	$CH_3(CH_2)_3COOH$	−34	187	3.7
Caproico	$CH_3(CH_2)_4COOH$	−3	205	1.0
Caprílico	$CH_3(CH_2)_6COOH$	16	239	0.7
Cáprico	$CH_3(CH_2)_8COOH$	31	269	0.2
Láurico	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	44	225^{100}	i.
Mirístico	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	54	251^{100}	i.
Palmítico	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	63	269^{100}	i.
Esteárico	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	70	287^{100}	i.
Oleico	*cis*-9-Octadecenoico	16	223^{10}	i.
Linoleico	*cis,cis*-9,12-Octadecadienoico	−5	230^{16}	i.
Linolénico	*cis,cis,cis*-9,12,15-Octadecatrienoico	−11	232^{17}	i.
Ciclohexanocarboxílico	*ciclo*-$C_6H_{11}COOH$	31	233	0.20
Fenilacético	$C_6H_5CH_2COOH$	77	266	1.66
Benzoico	C_6H_5COOH	122	250	0.34
o-Toluico	*o*-$CH_3C_6H_4COOH$	*106*	*259*	*0.12*
m-Toluico	*m*-$CH_3C_6H_4COOH$	112	263	0.10
p-Toluico	*p*-$CH_3C_6H_4COOH$	180	275	0.03
o-Clorobenzoico	*o*-ClC_6H_4COOH	141		0.22
m-Clorobenzoico	*m*-ClC_6H_4COOH	154		0.04
p-Clorobenzoico	*p*-ClC_6H_4COOH	242		0.009
o-Bromobenzoico	*o*-BrC_6H_4COOH	148		0.18
m-Bromobenzoico	*m*-BrC_6H_4COOH	156		0.04
p-Bromobenzoico	*p*-BrC_6H_4COOH	254		0.006
o-Nitrobenzoico	*o*-$O_2NC_6H_4COOH$	147		0.75
m-Nitrobenzoico	*m*-$O_2NC_6H_4COOH$	141		0.34
p-Nitrobenzoico	*p*-$O_2NC_6H_4COOH$	242		0.03
Ftálico	*o*-$C_6H_4(COOH)_2$	231		0.70
Isoftálico	*m*-$C_6H_4(COOH)_2$	348		0.01
Tereftálico	*p*-$C_6H_4(COOH)_2$	300 *subl.*		0.002
Salicílico	*o*-HOC_6H_4COOH	159		0.22
p-Hidroxibenzoico	*p*-HOC_6H_4COOH	213		0.65
Antranílico	*o*-$H_2NC_6H_4COOH$	146		0.52
m-Aminobenzoico	*m*-$H_2NC_6H_4COOH$	179		0.77
p-Aminobenzoico	*p*-$H_2NC_6H_4COOH$	187		0.3
o-Metoxibenzoico	*o*-$CH_3OC_6H_4COOH$	101		0.5
m-Metoxibenzoico	*m*-$CH_3OC_6H_4COOH$	110		s. caliente
p-Metoxibenzoico (Anísico)	*p*-$CH_3OC_6H_4COOH$	184		0.04

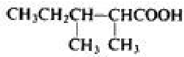
Los ácidos de cadena ramificada y los sustituidos se nombran como derivados de los ácidos de cadena recta. Para indicar la posición de unión, se utilizan letras griegas: α-, β-, γ-, δ-, etc.; el carbono α es el que está unido al grupo carboxilo.

$$\overset{\delta}{C}-\overset{\gamma}{C}-\overset{\beta}{C}-\overset{\alpha}{C}-COOH \qquad \textit{Utilizado en nombres comunes}$$

Por ejemplo:



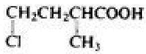
Acido α-metilbutírico



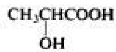
Acido α,β-dimetilvaleriánico



Acido γ-fenilbutírico



Acido γ-cloro-α-metilbutírico



Acido α-hidroxipropiónico
Acido láctico

Por lo general, se considera como ácido matriz el de cadena carbonada más larga, aunque algunos compuestos se nombran como derivados del ácido acético.

Los ácidos aromáticos, ArCOOH, se consideran por lo común como derivados del **ácido benzoico**, C_6H_5COOH. Los ácidos metilbenzoicos reciben los nombres especiales de *ácidos toluicos.*



Acido *p*-bromobenzoico



Acido 2,4-dinitrobenzoico

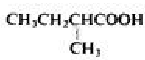


Acido *m*-toluico

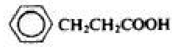
Los **nombres IUPAC** siguen el esquema usual. La cadena más larga que contiene el grupo carboxilo se considera como estructura matriz, y se nombra reemplazando la *o* final del alcano correspondiente por la terminación **oico**, y se antepone la palabra **ácido**. Por ejemplo:

$CH_3CH_2CH_2CH_2COOH$

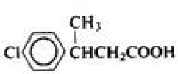
Acido pentanoico



Acido 2-metilbutanoico



Acido 3-fenilpropanoico



Acido 3-(*p*-clorofenil)butanoico

$CH_3CH{=}CHCOOH$

Acido 2-butenoico

La posición de un sustituyente se indica de manera usual, mediante un número. Debemos observar que el carbono carbonílico siempre es considerado C-1, por lo que C-2 corresponde

$$\overset{5}{C}-\overset{4}{C}-\overset{3}{C}-\overset{2}{C}-\overset{1}{C}OOH \qquad \textit{Utilizado en nombres IUPAC}$$

al α de los nombres comunes, C-3 a β, y así sucesivamente. (*Advertencia*: No se mezclan letras griegas con nombres IUPAC, o números arábigos con nombres comunes.)

El nombre de una **sal** de un ácido carboxílico se compone del nombre del ácido, cambiándole la terminación *ico* por **ato de**, seguido por el catión (*sodio, potasio, amonio*, etc.). Por ejemplo:



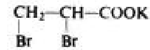
Benzoato de sodio

$(CH_3COO)_2Ca$

Acetato de calcio

$HCOONH_4$

Formiato de amonio



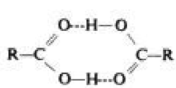
α,β-Dibromopropionato de potasio
(2,3-Dibromopropanoato de potasio)

23.3 Propiedades físicas

Sus estructuras hacen suponer que los ácidos carboxílicos son moléculas polares, y al igual que los alcoholes pueden formar puentes de hidrógeno entre sí y con otros tipos de moléculas. Por consiguiente, los ácidos carboxílicos se comportan de forma similar a los alcoholes en cuanto a sus solubilidades: los primeros son miscibles con agua, el ácido de cinco carbonos es parcialmente soluble y los superiores son virtualmente insolubles. No cabe duda de que la solubilidad en agua se debe a los puentes de hidrógeno entre el ácido carboxílico y el agua. El ácido aromático más simple, el benzoico, contiene demasiados átomos de carbono como para tener una solubilidad apreciable en agua.

Los ácidos carboxílicos son solubles en disolventes orgánicos menos polares, como éter, alcohol, benceno, etc.

En la tabla 23.1 se observa que, como clase, los ácidos carboxílicos hierven a temperaturas aún más elevadas que los alcoholes. El ácido propiónico (p.e. 141 °C), por ejemplo, hierve a unos 20 °C más que el alcohol de peso molecular comparable, el *n*-butílico (p.e. 118 °C). Estos puntos de ebullición tan elevados se deben a que un par de moléculas del ácido carboxílico se mantienen unidas no por un puente de hidrógeno, sino por dos:



Los olores de los ácidos alifáticos inferiores progresan desde los fuertes e irritantes del fórmico y acético, hasta los abiertamente desagradables del butírico, valeriánico y caproico. Los ácidos superiores tienen muy poco olor debido a sus bajas volatilidades.

23.4 Sales de los ácidos carboxílicos

Aunque mucho más débiles que los ácidos minerales fuertes (sulfúrico, clorhídrico, nítrico), los ácidos carboxílicos son sustancialmente más ácidos que los orgánicos muy débiles estudiados hasta el momento (alcoholes, acetileno); son mucho más ácidos que el agua, por lo que los hidróxidos acuosos los convierten en sus sales con facilidad, y los ácidos minerales acuosos reconvierten las sales en los ácidos carboxílicos correspondientes. Como es poco lo que podemos hacer con ácidos carboxílicos sin tropezar con esta conversión en sus sales, y viceversa, vale la pena examinar las propiedades de estas últimas.

$$\underset{\text{Acido}}{RCOOH} \underset{H^+}{\overset{OH^-}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Sal}}{RCOO^-}$$

Al igual que todas las sales, las de los ácidos carboxílicos con sólidos cristalinos no volátiles, constituidas por iones positivos y negativos, y sus propiedades corresponden a dichas estructuras. Las considerables fuerzas electrostáticas que mantienen a los iones en el retículo cristalino, sólo pueden superarse por un calentamiento a temperatura elevada o por medio de un disolvente muy polar. La temperatura requerida para fundirlas es tan alta que antes de lograrla se rompen los enlaces carbono-carbono y se descompone la molécula, generalmente entre los 300-400 °C. Raras veces es útil un punto de descomposición para la identificación de una sustancia, pues normalmente sólo refleja la velocidad de calentamiento y no la identidad del compuesto.

Las sales de metales alcalinos de los ácidos carboxílicos (sodio, potasio, amonio) son *solubles en agua, pero no en disolventes no polares; la mayoría de las sales de metales* pesados (hierro, plata, cobre, etc.) son insolubles en agua.

Podemos apreciar así que, salvo en el caso de ácidos de cuatro carbonos o menos, solubles tanto en agua como en disolventes orgánicos, *los ácidos carboxílicos y sus sales de metales alcalinos exhiben un comportamiento de solubilidad exactamente opuesto.* Debido a la fácil interconversión de ácido y sus sales, este comportamiento se puede utilizar de dos formas importantes: para la *identificación* y para la *separación*.

Un compuesto orgánico insoluble en agua que se disuelve en hidróxido de sodio acuoso, diluido y frío, debe ser un ácido carboxílico o uno de los pocos otros tipos de compuestos orgánicos más ácidos que el agua. Que es efectivamente un ácido carboxílico puede demostrarse de otras maneras.

$$\underset{\substack{\text{Acido más fuerte} \\ \textit{Insoluble en } H_2O}}{RCOOH} + NaOH \longrightarrow \underset{\substack{\textit{Soluble en} \\ H_2O}}{RCOONa} + \underset{\substack{\text{Acido más} \\ \text{débil}}}{H_2O}$$

En lugar de hidróxido de sodio podemos usar bicarbonato de sodio acuoso. Aunque la sustancia desconocida sea soluble en agua, queda comprobada su acidez por el burbujeo de CO_2.

$$\underset{\textit{Insoluble en } H_2O}{RCOOH} + NaHCO_3 \longrightarrow \underset{\textit{Soluble en } H_2O}{RCOONa} + H_2O + CO_2\uparrow$$

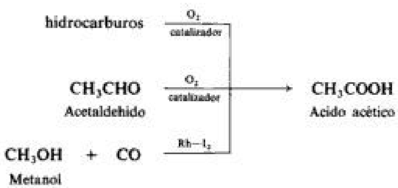
Podemos separar un ácido carboxílico de compuestos no ácidos aprovechando su solubilidad y la insolubilidad en base acuosa. Una vez lograda la separación, regeneraremos el ácido por acidulación de la solución acuosa. Si trabajamos con sólidos, simplemente agitamos la mezcla con base acuosa y luego filtramos la solución para separar las sustancias no ácidas insolubles. La adición de ácido al filtrado precipita el ácido carboxílico, el cual puede recogerse por filtración. Si estamos trabajando con líquidos, agitamos la mezcla con base acuosa en un embudo de decantación y separamos luego la capa acuosa de la orgánica insoluble. La acidificación de la fase acuosa nuevamente libera al ácido carboxílico, que puede separarse del agua. Para que la separación sea completa y de fácil manipulación, a menudo agregamos un disolvente insoluble en agua, como éter, a la mezcla acidificada. El ácido carboxílico es extraído del agua por el éter, en el que es más soluble. El éter volátil se separa con facilidad por destilación, ya que el ácido hierve a temperatura relativamente elevada.

Así, por ejemplo, un aldehído que se prepara por oxidación de un alcohol primario (Sección 18.6), es posible que esté contaminado con el ácido carboxílico correspondiente, el cual puede eliminarse por simple lavado con una base acuosa diluida. El ácido carboxílico, preparado por oxidación de un alquilbenceno (Sec. 15.11), es posible que esté contaminado con material original no reaccionado: el ácido carboxílico puede extraerse con base acuosa, quedando separado del hidrocarburo insoluble, y luego se regenera por adición de ácido mineral.

Por ser las separaciones de este tipo más definidas y producir menor pérdida de material, siempre que sea posible son preferidas a la recristalización o destilación.

23.5 Fuente industrial

El **ácido acético**, el más importante de todos los ácidos carboxílicos, se prepara principalmente por la oxidación catalítica con aire de diversos hidrocarburos o de acetaldehído. Un método moderno implica la reacción entre metanol y monóxido de carbono en presencia de un catalizador de yodo-rodio: otro ejemplo más de catálisis mediante un complejo de metales de transición (véase Secs. 8.3, 17.6 y 20.5 a 20.8).

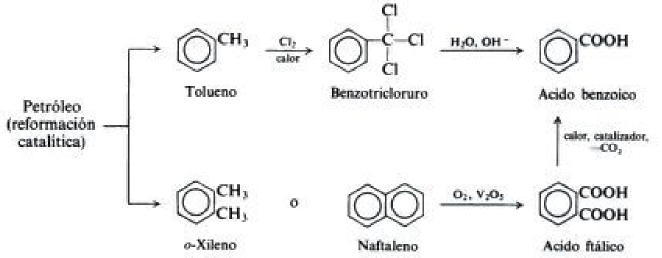


También se produce una cantidad importante de ácido acético en forma de una solución acuosa diluida, conocida como *vinagre*; este ácido también se prepara por oxidación con aire: el compuesto que se oxida es el alcohol etílico, y los catalizadores son enzimas de bacterias (*Acetobacter*).

Las fuentes de ácidos carboxílicos alifáticos más importantes son las **grasas** animales y vegetales (Secs. 37.2 a 37.4), de las que pueden obtenerse ácidos carboxílicos de cadena recta con número par de carbonos, con una pureza superior al 90 %; el número de átomos de carbono va de seis hasta dieciocho. Estos ácidos pueden convertirse en los alcoholes

correspondientes (Sec. 23.18), que se pueden utilizar de las maneras ya vistas (Sec. 18.8) para transformarlos en muchos otros compuestos que contienen unidades de cadenas largas y rectas.

Los ácidos carboxílicos aromáticos más importantes, el **benzoico** y los **ftálicos**, se preparan a escala industrial por una reacción conocida: la oxidación de alquilbencenos (Sección 15.11). El tolueno y los xilenos necesarios se obtienen del petróleo por reformación catalítica de hidrocarburos alifáticos (Sec. 15.5). Cantidades mucho menores de estos arenos se aíslan directamente del alquitrán de hulla. Otro precursor del ácido ftálico (el isómero *orto*) es el hidrocarburo aromático *naftaleno*, que también se encuentra en el alquitrán de hulla. Se utilizan agentes oxidantes baratos como cloro e incluso aire (en presencia de catalizadores).



23.6 Preparación

Los ácidos alifáticos de cadena recta hasta C_6 y aquéllos de número par de carbonos hasta C_{18}, existen comercialmente, lo mismo que los ácidos aromáticos simples. Utilizando los métodos que se ilustran a continuación pueden prepararse otros ácidos carboxílicos.

PREPARACION DE ACIDOS CARBOXILICOS

1. Oxidación de alcoholes primarios. Estudiada en la sección 18.6.

$$R-CH_2OH \xrightarrow{KMnO_4} R-COOH$$

Ejemplos:



2-Metil-1-butanol → Acido 2-metilbutanoico

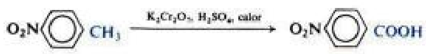


Alcohol isobutílico → Acido isobutírico

2. Oxidación de alquilbencenos. Estudiada en la sección 15.11.

$$Ar-R \xrightarrow{KMnO_4 \text{ o } K_2Cr_2O_7} Ar-COOH$$

Ejemplos:



p-Nitrotolueno → Acido *p*-nitrobenzoico

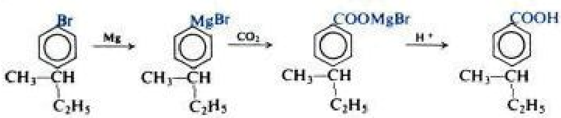


o-Bromotolueno → Acido *o*-bromobenzoico

3. Carbonatación de reactivos de Grignard. Estudiado en la sección 23.7.

$$\underset{(\text{o } Ar-X)}{R-X} \xrightarrow{Mg} R-MgX \xrightarrow{CO_2} R-COOMgX \xrightarrow{H^+} \underset{(\text{o } Ar-COOH)}{R-COOH}$$

Ejemplos:



p-Bromo-*sec*-butilbenceno → Acido *p*-*sec*-butilbenzoico

CONT.

— CONT.



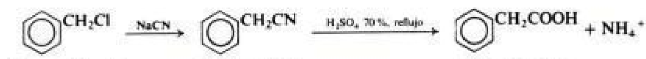
Cloruro de *t*-pentilo

Acido etildimetilacético (Acido 2,2-dimetilbutanoico)

4. **Hidrólisis de nitrilos.** Estudiada en la sección 23.8.

$$\begin{matrix} R{-}C{\equiv}N \\ o \\ Ar{-}C{\equiv}N \end{matrix} + H_2O \xrightarrow{\text{ácido o base}} \begin{matrix} R{-}COOH \\ o \\ Ar{-}COOH \end{matrix} + NH_3$$

Ejemplos:



Cloruro de bencilo — Fenilacetonitrilo — Acido fenilacético

$$n\text{-}C_4H_9Br \xrightarrow{NaCN} n\text{-}C_4H_9CN \xrightarrow{\text{NaOH ac. alc., reflujo}} n\text{-}C_4H_9COO^- + NH_3 \xrightarrow{H^+} n\text{-}C_4H_9COOH + NH_4^+$$

Bromuro de *n*-butilo — *n*-Valeronitrilo (Pentanonitrilo) — Acido *n*-valeriánico (Acido pentanoico)



o-Tolunitrilo — Acido *o*-toluico

5. **Síntesis malónica.** Estudiada en la sección 30.2.

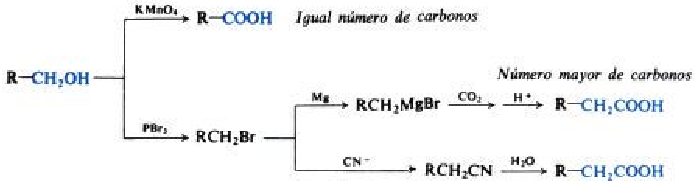
6. **Métodos especiales para ácidos fenólicos.** Estudiados en la sección 28.11.

Todos los métodos indicados son importantes. La elección se hace según la accesibilidad de las materias primas.

La **oxidación** es el método más directo y se usa siempre que es posible. Algunos ácidos alifáticos inferiores se hacen con los alcoholes disponibles, y los ácidos aromáticos sustituidos, con toluenos sustituidos.

La **síntesis de Grignard** y la **síntesis mediante nitrilos** tienen la ventaja especial de alargar la cadena de átomos de carbono, por lo que se amplía el intervalo de materiales disponibles. En la serie alifática, tanto los reactivos de Grignard como los nitrilos se preparan con halogenuros, que, a su vez, se suelen sintetizar de alcoholes. Estas síntesis se reducen, por

tanto, a la preparación de ácidos partiendo de alcoholes que tienen un átomo de carbono menos.



Por lo general, los nitrilos aromáticos no pueden prepararse con los halogenuros de arilo, debido a su baja reactividad (Sec. 29.5); por esto, se obtienen mediante las sales de diazonio, basadas en una reacción que analizamos más adelante (Sec. 27.14). Las sales de diazonio se preparan con aminas aromáticas, que, a su vez, se obtienen de los nitrocompuestos. De este modo, el grupo carboxilo llega a ocupar la posición anular en que se encontraba el grupo nitro, introducido originalmente por nitración directa (Sec. 14.8).

$$\text{Ar—H} \longrightarrow \underset{\text{Nitro-compuesto}}{\text{Ar—NO}_2} \longrightarrow \underset{\text{Amina}}{\text{Ar—NH}_2} \longrightarrow \underset{\text{Ion diazonio}}{\text{Ar—N}_2^+} \longrightarrow \underset{\text{Nitrilo}}{\text{Ar—C}\equiv\text{N}} \longrightarrow \underset{\text{Acido}}{\text{Ar—COOH}}$$

Para la preparación de ácidos muy complejos se utiliza el método más versátil de todos: la *síntesis malónica* (Sec. 30.2).

23.7 Síntesis de Grignard

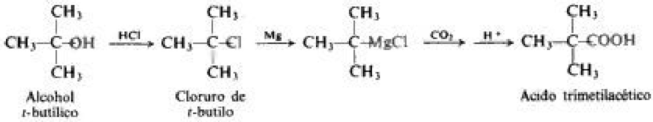
La síntesis de Grignard de un ácido carboxílico se realiza burbujeando CO_2 gaseoso en una solución etérea del reactivo o vertiendo el reactivo de Grignard sobre hielo seco molido (CO_2 sólido). En este caso, el hielo seco no sólo sirve como reactivo, sino también como agente refrigerante.

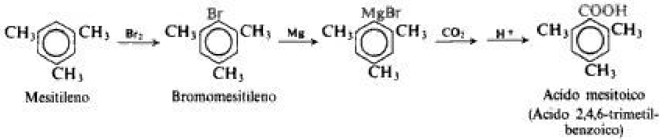
El reactivo de Grignard se adiciona al doble enlace carbono-oxígeno en la misma forma que en el caso de aldehidos y cetonas (Sec. 17.14). El producto es la sal magnésica del ácido carboxílico, que se libera por un tratamiento con ácido mineral.



Para preparar el reactivo de Grignard, puede emplearse un halogenuro primario, secundario, terciario o aromático. El método sólo está limitado por la presencia de otros

grupos reactivos en la molécula (Sec. 17.17). Las siguientes síntesis ilustran la aplicación del proceso:





23.8 Síntesis mediante nitrilos

Los nitrilos alifáticos se preparan por tratamiento de halogenuros de alquilo con cianuro de sodio en un disolvente que disuelva ambos reactivos. En dimetilsufóxido, la reacción se realiza a temperatura ambiente con rapidez y exotérmicamente. Luego se hidroliza el nitrilo resultante, hirviendo con ácido o con álcali acuosos para generar el ácido.

$$R{-}X + CN^- \longrightarrow R{-}C{\equiv}N + X^-$$

$$R{-}C{\equiv}N + H_2O \begin{cases} \xrightarrow{H^+} R{-}COOH + NH_4^+ \\ \xrightarrow{OH^-} R{-}COO^- + NH_3 \end{cases}$$

La reacción de un halogenuro de alquilo con ion cianuro implica una sustitución nucleofílica (Sec. 5.8). El hecho de que el HCN es un ácido muy débil, indica que el ion cianuro es una base fuerte, por lo que este ion fuertemente básico puede separar un ion hidrógeno; de ahí, puede ocurrir tanto una eliminación, como una sustitución. En realidad, la reacción principal con halogenuros terciarios es la eliminación. Incluso con halogenuros secundarios el rendimiento en producto de sustitución es malo. Aquí encontramos de nuevo una reacción de sustitución que tiene importancia en síntesis *sólo cuando se usan halogenuros primarios.*

$$\underset{\text{Bromuro de } n\text{-butilo}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Br} + CN^- \longrightarrow \underset{\text{Valeronitrilo}}{CH_3CH_2CH_2CH_2CN} \qquad \text{Halogenuro 1°: } \textit{sustitución}$$

$$\underset{\text{Bromuro de } t\text{-butilo}}{(CH_3)_3C{-}Br} + CN^- \longrightarrow \underset{\text{Isobutileno}}{CH_3{-}\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}{=}CH_2} + HCN \qquad \text{Halogenuro 3°: } \textit{eliminación}$$

Como ya se dijo, los nitrilos aromáticos no se obtienen de halogenuros de arilo poco reactivos, sino de las sales de diazonio (Sec. 27.14).

Aunque a veces los nitrilos se citan como *cianuros* o *ciano*-compuestos, por lo general reciben el nombre de los ácidos que generan por hidrólisis. Se denominan eliminando la palabra *ácido* y cambiando la terminación *ico* del nombre común del ácido por **nitrilo**; por eufonía, se inserta normalmente una «o» entre la raíz y la terminación (por ejemplo, *acetonitrilo*). En el sistema IUPAC se denominan agregando la palabra *nitrilo* al nombre del hidrocarburo del cual se derivan (por ejemplo, *etanonitrilo*). Por ejemplo:

$CH_3C{\equiv}N$ — Acetonitrilo (Etanonitrilo)

$CH_3(CH_2)_3C{\equiv}N$ — *n*-Valeronitrilo (Pentanonitrilo)



Benzonitrilo



p-Tolunitrilo

23.9 Reacciones

El comportamiento químico característico de los ácidos carboxílicos está determinado, evidentemente, por su grupo funcional, el **carboxilo**, —COOH. Este grupo se compone de un grupo carbonilo (C═O) y de un grupo hidroxilo (—OH). Veremos que el —OH es el que experimenta realmente casi todas las reacciones —pérdida de H^+ o reemplazo por otro grupo—, pero *lo hace de un modo que sólo es posible gracias a la presencia del* C═O.

El resto de la molécula sufre reacciones que son características de su estructura, que puede ser alifática o aromática, saturada o no, y también contener muchos otros grupos funcionales.

REACCIONES DE ACIDOS CARBOXILICOS

1. **Acidez. Formación de sales.** Estudiada en las secciones 23.4, 23.10 a 23.14.

$$RCOOH \rightleftharpoons RCOO^- + H^+$$

Ejemplos:

$$2CH_3COOH + Zn \longrightarrow (CH_3COO^-)_2Zn^{2+} + H_2$$

Acido acético — Acetato de cinc

$$CH_3(CH_2)_{10}COOH + NaOH \longrightarrow CH_3(CH_2)_{10}COO^-Na^+ + H_2O$$

Acido láurico — Laurato de sodio



Acido benzoico — Benzoato de sodio

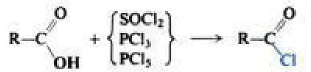
2. **Conversión a derivados funcionales**

$$R{-}C(=O){-}OH \longrightarrow R{-}C(=O){-}Z \qquad (Z = {-}Cl,\ {-}OR',\ {-}NH_2)$$

CONT. —

— CONT.

(a) Conversión a cloruros de ácido. Estudiada en la sección 23.15.



Cloruro de ácido

Ejemplos:



Acido benzoico — Cloruro de benzoilo

$$n\text{-}C_{17}H_{35}COOH + SOCl_2 \xrightarrow{\text{reflujo}} n\text{-}C_{17}H_{35}COCl + SO_2 + HCl$$

Acido esteárico — Cloruro de tionilo — Cloruro de estearoilo

$$3CH_3COOH + PCl_3 \xrightarrow{50\,^\circ C} 3CH_3COCl + H_3PO_3$$

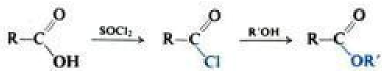
Acido acético — Cloruro de acetilo

(b) Conversión a ésteres. Estudiada en las secciones 23.16 y 24.15.



Reactividad del R'OH: 1°>2° (>3°)

Un éster



Un cloruro de ácido — Un éster

Ejemplos:



Acido benzoico — Metanol — Benzoato de metilo



Acido acético — Alcohol bencílico — Acetato de bencilo

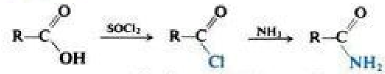
$$(CH_3)_3CCOOH \xrightarrow{SOCl_2} (CH_3)_3CCOCl \xrightarrow{C_2H_5OH} (CH_3)_3CCOOC_2H_5$$

Acido trimetilacético — Trimetilacetato de etilo

CONT. —

CONT.

(c) Conversión a amidas. Estudiada en la sección 23.17.



Un cloruro de ácido — Una amida

Ejemplo:

$$C_6H_5CH_2COOH \xrightarrow{SOCl_2} C_6H_5CH_2COCl \xrightarrow{NH_3} C_6H_5CH_2CONH_2$$

Acido fenilacético — Cloruro de fenilacetilo — Fenilacetamida

3. Reducción. Estudiada en la sección 23.18.

$$R{-}COOH \xrightarrow{LiAlH_4} R{-}CH_2OH$$

Alcohol 1°

También se reducen como ésteres (Sec. 24.22)

Ejemplos:

$$4(CH_3)_3CCOOH + 3LiAlH_4 \xrightarrow{\text{éter}} [(CH_3)_3CCH_2O]_4AlLi + 2LiAlO_2 + 4H_2 \xrightarrow{H^+} (CH_3)_3CCH_2OH$$

Acido trimetilacético — Alcohol neopentílico (2,2-Dimetil-1-propanol)



Acido *m*-toluico — Alcohol *m*-metilbencílico

4. Sustitución en el grupo alquilo o arilo

(a) Halogenación alfa de ácidos alifáticos. Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky. Estudiada en la sección 23.19.

$$RCH_2COOH + X_2 \xrightarrow{P} RCHXCOOH + HX \qquad X_2 = Cl_2, Br_2$$

Un α-haloácido

Ejemplos:

$$CH_3COOH \xrightarrow{Cl_2,\,P} ClCH_2COOH \xrightarrow{Cl_2,\,P} Cl_2CHCOOH \xrightarrow{Cl_2,\,P} Cl_3CCOOH$$

Acido acético — Acido cloroacético — Acido dicloroacético — Acido tricloroacético

$$CH_3CH(CH_3)CH_2COOH \xrightarrow{Br_2,\,P} CH_3CH(CH_3)CHBrCOOH$$

Acido isovaleriánico — Acido α-bromoisovaleriánico

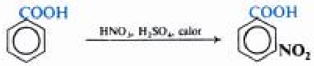
CONT.

— CONT.

(b) Sustitución anular en ácidos aromáticos. Estudiada en las secciones 14.5 y 14.15.

—COOH: desactiva y dirige a *meta* en sustitución electrofílica.

Ejemplo:



Acido benzoico — Acido *m*-nitrobenzoico

La propiedad más característica de los ácidos carboxílicos es la que les da su nombre: la **acidez**. Su tendencia a ceder un ion hidrógeno es tal que en una solución acuosa se establece un equilibrio entre el ácido y sus iones, por lo que son mucho más ácidos que cualquier otro tipo de compuesto orgánico que hayamos examinado hasta este momento.

$$RCOOH + H_2O \rightleftharpoons RCOO^- + H_3O^+$$

El OH de un ácido puede ser reemplazado por los grupos Cl, OR′ o NH_2 para generar *cloruros de ácido, ésteres* o *amidas*. Estas sustancias se denominan **derivados funcionales** de ácidos y todas contienen el **grupo acilo**:



Los derivados funcionales se reconvierten con facilidad en el ácido por simple hidrólisis, y a menudo también se interconvierten.

Uno de los pocos agentes reductores capaces de reducir directamente un ácido a un alcohol es el *hidruro de litio y aluminio*, $LiAlH_4$.

La parte de hidrocarburo de un ácido alifático puede sufrir la halogenación con radicales libres característica de los alcanos, pero debido a la naturaleza fortuita de la sustitución se utiliza raras veces. Sin embargo, en presencia de una pequeña cantidad de fósforo, la halogenación se realiza *exclusivamente en la posición alfa* (por un mecanismo iónico). Esta se llama **reacción de Hell-Volhard-Zelinsky**, y es de gran valor en síntesis.

Un anillo aromático con un grupo carboxilo da las reacciones de sustitución aromática electrofílica normales de un anillo portador de un grupo desactivante y director *meta*. La desactivación es tan considerable que no tiene lugar la reacción de Friedel-Crafts. Ya habíamos explicado este efecto del grupo —COOH basándonos en su fuerte tendencia a la atracción electrónica (Sec. 14.16).



—COOH *atrae electrones: desactiva, dirige a meta en la sustitución electrofílica*

La descarboxilación, es decir, la eliminación del grupo —COOH en forma de CO_2, es de importancia limitada para los ácidos aromáticos, pero es muy importante para ciertos ácidos alifáticos sustituidos: los ácidos malónicos (Sec. 30.2) y los β-cetónicos (Sec. 30.3).

Para la mayoría de los ácidos alifáticos sencillos no tiene ningún valor, ya que generan una mezcla compleja de hidrocarburos.

23.10 Ionización de los ácidos carboxílicos. Constante de acidez

En solución acuosa, un ácido carboxílico existe en equilibrio con el anión carboxilato y el ion hidrógeno (de hecho, el ion hidronio, H_3O^+).

$$RCOOH + H_2O \rightleftharpoons RCOO^- + H_3O^+$$

Como para todo equilibrio, las concentraciones de los componentes se relacionan mediante la expresión

$$K_{eq} = \frac{[RCOO^-][H_3O^+]}{[H_2O][RCOOH]}$$

Puesto que la concentración del disolvente, el agua, permanece esencialmente constante, puede combinarse con K_{eq} para obtener la expresión

$$K_a = \frac{[RCOO^-][H_3O^+]}{[RCOOH]}$$

en la que K_a es igual a $K_{eq}[H_2O]$ y la nueva constante K_a se denomina **constante de acidez**.

Cada ácido carboxílico tiene su K_a característica, que indica lo fuerte que es. Puesto que la acidez es la razón entre el material ionizado y el no ionizado, cuanto mayor sea K_a, mayor será la ionización (en un conjunto determinado de condiciones), y más fuerte será el ácido. Así pues, utilizamos las K_a para comparar con precisión las fuerzas de ácidos diferentes.

En la tabla 23.2 (Sec. 23.14) se muestra que los ácidos alifáticos y aromáticos no sustituidos tienen K_a del orden de 10^{-4} a 10^{-5} (0.0001 a 0.000 01); esto significa que sólo son débilmente ácidos, con sólo una leve tendencia a liberar protones.

Por la misma razón, los aniones carboxilato son moderadamente básicos, con una tendencia considerable a la combinación con protones. Reaccionan con agua para aumentar la concentración de ion hidróxido, reacción que a menudo se denomina *hidrólisis*. Como

$$RCOO^- + H_2O \rightleftharpoons RCOOH + OH^-$$

consecuencia, las soluciones acuosas de sales de ácidos carboxílicos son ligeramente alcalinas. (La basicidad de una solución acuosa de un carboxilato se debe sobre todo a estos aniones, no a los relativamente pocos iones hidróxido que se generan.)

Podemos ahora ampliar la secuencia de acidez y basicidad relativas:

Acidez $\quad RCOOH > HOH > ROH > HC{\equiv}CH > NH_3 > RH$

Basicidad $\quad RCOO^- < HO^- < RO^- < HC{\equiv}C^- < NH_2^- < R^-$

Ciertos ácidos sustituidos son mucho más fuertes o más débiles que un ácido típico como el CH_3COOH. Veremos que puede explicarse razonablemente el efecto intensificador o debilitador de la acidez que ejerce un sustituyente determinado. Sin embargo, hay que saber antes algo más sobre el equilibrio en general.

23.11 Equilibrio

Hasta el momento se ha tratado muy poco el problema del equilibrio. En las condiciones empleadas, la mayoría de nuestras reacciones han sido esencialmente irreversibles, es decir, han sido unidireccionales. Salvo unas pocas excepciones, como la adición 1,4 (Sec. 10.27), los productos obtenidos y sus rendimientos relativos se determinaron por la velocidad de las reacciones, y no por lo completas que llegan a ser antes de alcanzar el equilibrio. En consecuencia, se trató la relación entre estructura y velocidad; ahora trataremos la relación entre estructura y equilibrio.

Consideremos la reacción reversible entre A y B para generar C y D.

$$A + B \rightleftharpoons C + D$$

El rendimiento de C y D no depende de lo rápido que reaccionan A y B, sino de lo completamente que han reaccionado antes de alcanzar el equilibrio.

Las concentraciones de los diferentes componentes están relacionadas por la conocida expresión

$$K_{eq} = \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

donde K_{eq} es la constante de equilibrio. Cuanto más se aproxima una reacción a su terminación y alcanza el equilibrio, mayor será [C][D] comparado con [A][B], y mayor será K_{eq}. Por tanto, el valor de K_{eq} es una medida de la tendencia a completarse de una reacción.

El valor de K_{eq} se determina por el cambio de *energía libre*, *G*, durante el avance desde reactivos hasta productos (Fig. 23.2). La relación exacta está expresada por

$$\Delta G^\circ = -2.303RT \log K_{eq}$$

siendo ΔG° el *cambio de energía libre estándar*.

El cambio de energía libre se relaciona con la conocida magnitud ΔH (más precisamente con ΔH°, que sólo es ligeramente diferente) por la expresión,

$$\Delta G^\circ = \Delta H - T\Delta S^\circ$$

en la que ΔS° es el *cambio de entropía estándar*. La entropía corresponde, aproximadamente, al grado de desorden del sistema. En la medida en que $T\Delta S^\circ$ contribuye a ΔG°, el equilibrio tiende a desplazarse hacia el lado en el cual se imponen menos restricciones a las posiciones de átomos y moléculas. («Die Energie der Welt ist constant. Die Entropie der Welt strebt einem Maximum zu.» *Clausius, 1865*.) («La energía del universo es constante. La entropía del universo tiende a ser máxima.»)

En condiciones experimentales iguales, dos reacciones reversibles tienen distintos valores de K_{eq} debido a una diferencia en ΔG°. Al intentar una explicación para el efecto de la estructura sobre la posición de equilibrio, estimaremos diferencias en las estabilidades relativas de reactivos y productos. Pues bien, lo que estimamos de esta manera no son diferencias en cambios de energía libre, sino de energía potencial. Sin embargo, a menudo resulta que estas diferencias son *proporcionales* a las diferencias en ΔG°. Mientras se comparen compuestos estrechamente relacionados, las predicciones que hagamos de esta forma serán generalmente satisfactorias.

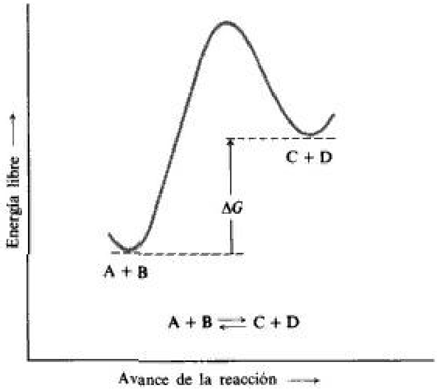


Fig. 23.2 Curva de energía libre para una reacción reversible.

Estas predicciones son adecuadas, a pesar de los cambios de la energía libre de los que dependen en grado variable en función de ΔH y ΔS°. Por ejemplo, el ácido *p*-nitrobenzoico es más fuerte que el benzoico, lo que atribuimos a la estabilización del anión *p*-nitrobenzoato (en relación con el anión benzoato) por la dispersión de carga inducida por el grupo nitro, que atrae electrones (Sec. 23.14). Sin embargo, la mayor acidez, en este caso se debe casi por igual a un ΔS° favorable y a un ΔH favorable. ¿Cómo explica nuestra simple «estabilización por dispersión de carga» un efecto que implica el desorden de un sistema?

Está implicada la estabilización, pero aparece parcialmente en el ΔS° por la razón siguiente: la ionización de un ácido sólo es posible por la solvatación de los iones resultantes; la energía que se necesita para la disociación la proporcionan los muchos enlaces ion-dipolo. Pero la solvatación requiere que las moléculas del disolvente abandonen su disposición relativamente desordenada para reunirse con cierto orden en torno a los iones, lo que es bueno para ΔH, pero no para ΔS°. Ahora bien, el anión *p*-nitrobenzoato no *necesita* tantas moléculas de disolvente para su estabilización como el anión benzoato, debido a su mayor estabilidad intrínseca, lo que favorece a ΔS°. Podemos imaginar que el *p*-nitrobenzoato acepta sólo tantas moléculas de disolvente como necesita, para detenerse una vez que la ganancia en estabilidad (disminución de la entalpía) ya no justifica el costo en entropía.

(De igual modo, se ha encontrado que un disolvente más polar muy a menudo acelera una reacción —por ejemplo, una reacción S_N1 de halogenuros de alquilo (Sec. 6.5)— no tanto por rebajar la E_{act} como por lograr una entropía de activación más favorable. Un disolvente más polar es de por sí más ordenado, por lo que su agrupamiento en torno a la molécula que ioniza significa muy poca disminución de desorden, e incluso puede significar un *aumento*.)

Al trabajar con la velocidad, comparamos la estabilidad de los reactivos con la del estado de transición. Al estudiar el equilibrio, compararemos la estabilidad de los reactivos con la de los productos. Para reacciones estrechamente relacionadas, se justifica suponer que cuanto más estables son los productos en comparación con los reactivos, más se acercará la reacción a su terminación.

Por el enfoque del químico orgánico podemos hacer pronósticos realmente *muy* buenos. Por ejemplo, no sólo podemos justificar las acideces relativas de un conjunto de ácidos, sino que las podemos correlacionar *cuantitativamente* con las acideces relativas de otro conjunto, o incluso con la velocidad relativa de un conjunto de reacciones. Estas relaciones se resumen en la ecuación de Hammett (llamada así por Louis P. Hammett, Universidad de Columbia),

$$\log\frac{K}{K_0} = \rho\sigma \qquad \text{o} \qquad \log\frac{k}{k_0} = \rho\sigma$$

en la que K o k se refiere a un compuesto fenílico *m*- o *p*-sustituido (por ejemplo, la ionización de un ácido benzoico sustituido), y K_0 o k_0 se refieren a la misma reacción del compuesto no sustituido (por ejemplo, la ionización del ácido benzoico).

La *constante del sustituyente* (*σ*, *sigma*) es un número (+ o −) que indica el efecto relativo de atracción o liberación de un sustituyente determinado. La *constante de reacción* (*ρ*, *rho*) es un número (+ o −) que indica la necesidad relativa que tiene una reacción específica de una atracción o liberación electrónica.

Muchas investigaciones han demostrado que la relación de Hammett es válida para *cientos de conjuntos de reacciones*. (La ionización de unos 40 ácidos benzoicos *p*-sustituidos, por ejemplo, constituye un conjunto.) Empleando sólo dos tablas, una para las constantes σ y otra para ρ, calcularemos las K_{eq} relativas, o velocidad relativa, para miles de reacciones individuales. Así, por ejemplo, con el valor σ para *m*-NO_2 (+0.710) y ρ del ácido benzoico en agua a 25 °C (+1.000), resultará que K_a del ácido *m*-nitrobenzoico es 5.13 veces mayor que K_a del ácido benzoico. Utilizando el mismo valor σ y ρ para la hidrólisis catalizada por ácidos de las benzamidas en etanol al 60 % a 80 °C (−0.298), determinaremos que la *m*-nitrobenzamida se hidrolizará sólo 0.615 veces tan rápido como la benzamida.

La relación de Hammett se denomina *relación lineal de energía libre*, pues se basa —y manifiesta— en la existencia de una relación lineal entre el cambio de la energía libre y el efecto que ejerce un sustituyente. Hay otras relaciones lineales de energía libre que consideran los efectos estéricos y electrónicos, y son aplicables a compuestos fenílicos *orto*-sustituidos y a los compuestos *meta* y *para*, así como a los alifáticos y aromáticos. En conjunto, probablemente representan el mayor logro de la fisicoquímica orgánica.

23.12 Acidez de ácidos carboxílicos

Veamos ahora cómo se relaciona la acidez de ácidos carboxílicos con sus estructuras respectivas. Al hacerlo, supondremos que la acidez está determinada principalmente por la diferencia de estabilidad entre el ácido y su anión.

En primer lugar, y lo más importante, está el hecho de que los ácidos carboxílicos son con certeza ácidos. ¿Cómo explicamos, por ejemplo, que el —OH de un ácido carboxílico tiende a liberar un ion hidrógeno con mayor facilidad que el —OH de un alcohol? Examinemos las estructuras de reactivos y productos para los dos casos.

Se observa que el alcohol y el ion alcóxido se representan satisfactoriamente por una sola estructura. En cambio, desarrollamos dos estructuras razonables (I y II) para el ácido carboxílico, y también dos para el anión carboxilato (III y IV): ambos son híbridos de resonancia. Pero, ¿es igualmente importante la resonancia en los dos casos? Por los principios establecidos en la sección 10.10, sabemos que la resonancia es mucho más importante entre estructuras equivalentes, como III y IV, que entre estructuras no equivalentes, I y II. Así pues, a pesar de que ácido y anión se estabilizan por resonancia, la estabilización es mucho mayor para el anión que para el ácido (véase Fig. 23.3). El equilibrio se desplaza en la dirección de la ionización mayor, y aumenta K_a.

$$R{-}O{-}H \rightleftharpoons H^+ + R{-}O^-$$



I II III IV

No equivalentes: *resonancia menos importante* Equivalentes: *resonancia más importante*

En rigor, es más correcto decir que la resonancia es menos importante para el ácido porque las estructuras contribuyentes son de *estabilidad diferente*, mientras que las equivalentes para el ion deben ser necesariamente de *igual estabilidad*. En la estructura II, dos átomos de electronegatividad similar portan cargas opuestas; como es necesario aplicar energía para separar cargas opuestas, II debería ser más energética, y por tanto menos estable que I. La consideración de la *separación de cargas* es una de las reglas empíricas que pueden utilizarse para estimar la estabilidad relativa y, en consecuencia, la importancia relativa de una estructura contribuyente (Sec. 10.10).

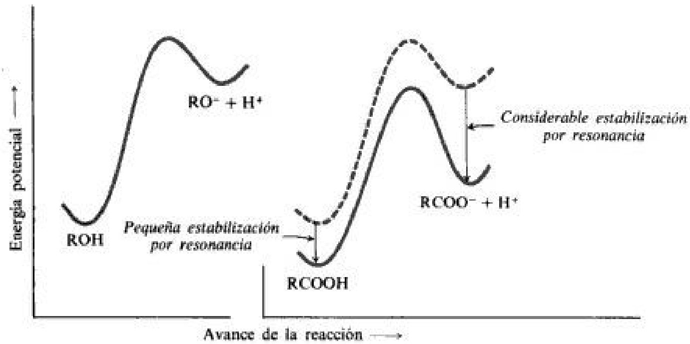
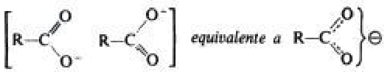


Fig. 23.3 Estructura molecular y posición de equilibrio. Un ácido carboxílico genera un anión estabilizado por resonancia; como ácido, es más fuerte que el alcohol. (Gráficos alineados entre sí para facilitar la comparación.)

Por consiguiente, la acidez de un ácido carboxílico se debe a la fuerte estabilización por resonancia de su anión. *Esta estabilización y la acidez resultante sólo son posibles por la presencia del grupo carbonilo.*

23.13 Estructura de iones carboxilato

Entonces, de acuerdo con la teoría de la resonancia el ion carboxilato resulta ser un híbrido de dos estructuras que contribuyen por igual, por ser de la misma estabilidad. El carbono se encuentra unido a cada oxígeno por «uno y medio enlaces». La carga negativa está distribuida uniformemente sobre los dos átomos de oxígeno.



Las longitudes de los enlaces confirman que el anión es realmente un híbrido de resonancia. El ácido fórmico, por ejemplo, contiene un doble enlace carbono-oxígeno y otro simple, y es de suponer que ambos son de longitud diferente. Por otra parte, el formiato de sodio es un híbrido de resonancia, por lo que deberá tener dos enlaces carbono-oxígeno equivalentes de igual longitud, intermedia entre dobles y simples enlaces. La difracción con rayos X y electrónica indican que estas espectativas son correctas. El ácido fórmico tiene un enlace carbono-oxígeno de 1.36 Å (simple) y otro de 1.23 Å (doble); el formiato de sodio contiene dos enlaces carbono-oxígeno iguales, cada uno de 1.27 Å.



Acido fórmico   Formiato de sodio

¿Qué significa esta resonancia para los orbitales? El carboxílico se encuentra unido a otros tres átomos mediante enlaces σ (Fig. 23.4); como éstos utilizan orbitales sp^2 (Sec. 7.2), se hallan en un plano separados 120°. El orbital p del carbono solapa igualmente bien a los orbitales p de *ambos* oxígenos para formar híbridos (compárese con el benceno, Sec. 13.8). De este modo, los electrones no sólo unen a uno o dos núcleos, sino a *tres* (un carbono y dos oxígenos), por lo que están más firmemente; los enlaces son más fuertes, y el anión, más estable. Esta de electrones en más de un enlace, esta deslozalización de la nube electrónica, se mediante un híbrido de resonancia de dos estructuras.

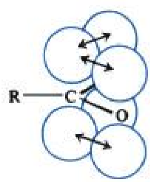


Fig. 23.4 Ion carboxilato. Solapamiento de orbitales p en ambas direcciones: deslocalización de electrones π y dispersión de carga.

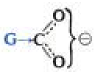
23.14 Efecto de los sustituyentes sobre la acidez

A continuación, veamos cómo afectan a la acidez los cambios en la estructura del grupo portador del —COOH. Todo factor que estabilice más al anión que al ácido debe incrementar la acidez, y todo factor que contribuya a una menor estabilidad del anión, debe disminuirla. Por lo dicho acerca de los carbocationes, sabemos lo que razonablemente podemos esperar. Los sustituyentes con atracción de electrones dispersan la carga negativa, estabilizan al anión y aumentan así la acidez. Los sustituyentes con liberación de electrones, en cambio, intensifican la carga negativa, desestabilizan al anión y entonces reducen la acidez.

Fuerza ácida



G atrae electrones: *estabiliza al anión, aumenta la acidez*



G libera electrones: *desestabiliza al anión, disminuye la acidez*

Los valores de K_a de la tabla 23.2 concuerdan con este pronóstico.

Tabla 23.2 CONSTANTES DE ACIDEZ DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

	K_a		K_a
HCOOH	17.7×10^{-5}	$CH_3CHClCH_2COOH$	8.9×10^{-5}
CH_3COOH	1.75 „	$ClCH_2CH_2CH_2COOH$	2.96 „
$ClCH_2COOH$	136 „	FCH_2COOH	260 „
$Cl_2CHCOOH$	5530 „	$BrCH_2COOH$	125 „
Cl_3CCOOH	23200 „	ICH_2COOH	67 „
$CH_3CH_2CH_2COOH$	1.52 „	$C_6H_5CH_2COOH$	4.9 „
$CH_3CH_2CHClCOOH$	139 „	p-$O_2NC_6H_4CH_2COOH$	14.1 „

CONSTANTES DE ACIDEZ DE ÁCIDOS BENZOICOS SUSTITUIDOS

K_a del ácido benzoico $= 6.3 \times 10^{-5}$

	K_a		K_a		K_a
p-NO_2	36×10^{-5}	m-NO_2	32×10^{-5}	o-NO_2	670×10^{-5}
p-Cl	10.3 „	m-Cl	15.1 „	o-Cl	120 „
p-CH_3	4.2 „	m-CH_3	5.4 „	o-CH_3	12.4 „
p-OCH_3	3.3 „	m-OCH_3	8.2 „	o-OCH_3	8.2 „
p-OH	2.6 „	m-OH	8.3 „	o-OH	105 „
p-NH_2	1.4 „	m-NH_2	1.9 „	o-NH_2	1.6 „

Si observamos primero los ácidos alifáticos, notamos que los halógenos que atraen electrones fortalecen los ácidos: el ácido cloroacético es 100 veces más ácido que el acético, el dicloroacético es aún más fuerte y el tricloroacético es más de 10 000 veces más fuerte que el no sustituido. Los otros halógenos ejercen un efecto similar.

El ácido α-clorobutírico es casi tan ácido como el cloroacético. Sin embargo, a medida que el cloro se aleja del —COOH, disminuye rápidamente su efecto: el ácido β-clorobutírico es sólo seis veces más ácido que el butírico, y el γ-clorobutírico, lo es el doble. Es típico que los efectos inductivos decrezcan con la distancia, y raramente son importantes cuando actúan a través de más de cuatro átomos



Efecto inductivo: *decrece con la distancia*

Los ácidos aromáticos son afectados de forma similar por los sustituyentes: $—CH_3$, —OH y $—NH_2$ debilitan al ácido benzoico, mientras que —Cl y $—NO_2$ lo hacen más fuerte. Reconocemos los grupos que disminuyen la acidez como aquellos que activan el anillo hacia las sustituciones electrofílicas (y lo desactivan hacia las nucleofílicas). Los grupos que aumentan la acidez son los que se desactivan hacia la sustitución electrofílica (y se activan hacia la nucleofílica). Además, los grupos que ejercen mayores efectos sobre la reactividad, activando o desactivando, también los tienen sobre la acidez.

Los grupos —OH y $—OCH_3$ ejercen los dos tipos de efecto que les hemos atribuido (Sec. 14.18): desde la posición *meta*, un efecto atractivo de electrones que acentúa la acidez inductivamente; y desde la posición *para* un efecto de resonancia, liberador de electrones, que debilita la acidez (el cual es más fuerte que el inductivo en esta posición). Compárese con los dos efectos ejercidos por los halógenos (Sec. 14.19).

Los ácidos aromáticos *orto*-sustituidos no tienen cabida en la norma establecida por sus isómeros *meta* y *para*, y por los ácidos alifáticos. Casi todos los sustituyentes *orto* ejercen un efecto del mismo tipo —acentúan la acidez—, atraigan o liberen electrones. Este efecto es excepcionalmente intenso. (Por ejemplo, compárense los efectos de o-NH_2 y o-CH_3, de o-NO_2 y m- o p-NO_2.) Este efecto *orto*, sin duda, tiene que ver con la *cercanía* de los grupos implicados, pero es algo más que el simple impedimento estérico que surge de sus tamaños.

De este modo, vemos que los mismos conceptos —efectos inductivos y de resonancia—, tan útiles en el estudio de la velocidad de reacciones, pueden aplicarse a los equilibrios. Al utilizar estos conceptos para estimar las estabilidades de aniones, estamos en condiciones de anticipar las fuerzas relativas de los ácidos; así, no sólo podemos explicar el efecto de los sustituyentes sobre la fuerza de ácidos carboxílicos, sino también el hecho mismo de que estos compuestos sean ácidos.

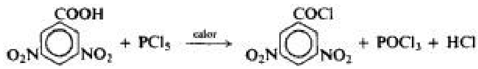
23.15 Conversión a cloruros de ácido

Probablemente, un ácido es convertido en su cloruro más veces que en cualquier otro de sus derivados funcionales. A partir del muy reactivo cloruro de ácido pueden obtenerse muchos otros tipos de compuestos, incluyendo ésteres y amidas (Sec. 24.8).

Un cloruro de ácido se prepara por sustitución de —Cl por el —OH del ácido carboxílico. Con este fin se emplean a menudo tres reactivos: *cloruro de tionilo*, $SOCl_2$; *tricloruro de fósforo*, PCl_3, y *pentacloruro de fósforo*, PCl_5. (¿De qué ácidos inorgánicos puede considerarse que estos reactivos son sus cloruros?) Por ejemplo:



Acido benzoico — Cloruro de benzoilo

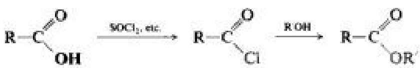


Acido 3,5-dinitrobenzoico — Cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo

El cloruro de tionilo es especialmente apropiado, puesto que los productos que se forman, aparte del cloruro de ácido, son gases, por lo que pueden separarse con facilidad de la mezcla. Todo exceso de cloruro de tionilo, de bajo punto de ebullición (79 °C), se elimina sin dificultad por destilación.

23.16 Conversión a ésteres

Frecuentemente los ácidos se convierten a sus ésteres por medio de los cloruros de ácido:



Acido — Cloruro de ácido — Ester

Un ácido carboxílico se convierte directamente a un éster al calentarlo con un alcohol en presencia de un poco de ácido mineral, por lo general ácido sulfúrico concentrado o cloruro de hidrógeno seco. Esta reacción es reversible y alcanza el equilibrio cuando aún quedan cantidades apreciables de reactivos.



Acido — Alcohol — Ester

Por ejemplo, si hacemos reaccionar un mol de ácido acético con uno de alcohol etílico en presencia de un poco de ácido sulfúrico hasta alcanzar el equilibrio (después de varias horas),

se tiene una mezcla de casi dos tercios de mol de éster y de agua, y un tercio de mol de ácido y de alcohol. Si comenzamos con un mol de éster y otro de agua, obtenemos otra vez esta misma mezcla de equilibrio en presencia de ácido sulfúrico. *El mismo catalizador para la reacción directa, el ion hidrógeno, también cataliza necesariamente la reacción inversa, la hidrólisis.*

Esta reversibilidad es un inconveniente en la preparación directa de un éster a partir de un ácido; la preferencia por la vía del cloruro de ácido se debe a que ambos pasos, la preparación del cloruro y la del éster con este último, son esencialmente irreversibles y llegan a la terminación.

Sin embargo, la esterificación directa tiene la ventaja de ser una síntesis de un solo paso. A menudo resulta útil si aplicamos nuestros conocimientos de los equilibrios. Si el ácido o el alcohol son baratos y de fácil adquisición, se utilizan en exceso para desplazar el equilibrio hacia la formación de los productos y aumentar así el rendimiento en éster. Por ejemplo, conviene emplear ocho moles del económico alcohol etílico para convertir un mol del muy valioso ácido γ-fenilbutírico más completamente en el éster:



Acido γ-fenilbutírico *1 mol* — Alcohol etílico *8 moles* — γ-Fenilbutirato de etilo *85-88 % de rendimiento*

+ H_2O

A veces, el equilibrio se desplaza por eliminación de uno de los productos. Una buena forma de lograrlo se ilustra con la preparación del adipato de etilo. El ácido adípico, un ácido dicarboxílico, se calienta con alcohol etílico en exceso, tolueno y un poco de ácido sulfúrico bajo una columna de destilación. El componente más volátil (p.e. 75 °C) de la mezcla en reacción es un azeótropo formado por agua, alcohol etílico y tolueno (compárese con Sec. 17.7). En consecuencia, con la misma velocidad con que se forma, el agua se la elimina por destilación azeotrópica. De este modo, se obtiene un rendimiento de éster del 95 al 97 %:

$$\underset{\substack{\text{Acido adípico}\\ \textit{No volátil}}}{HOOC(CH_2)_4COOH} + \underset{\substack{\text{Alcohol etílico}\\ \textit{p.e. 78 °C}}}{2C_2H_5OH} \xrightleftharpoons[]{\substack{H_2SO_4\\ \text{tolueno (p.e. 111 °C)}}} \underset{\substack{\text{Adipato de etilo}\\ \textit{p.e. 245 °C}}}{C_2H_5OOC(CH_2)_4COOC_2H_5} + \underset{\substack{\textit{Eliminada como}\\ \textit{azeótropo, p.e. 75 °C}}}{2H_2O}$$

El equilibrio es particularmente desfavorable si utilizamos fenoles (ArOH) en lugar de alcoholes. No obstante, si se elimina agua durante la reacción, obtenemos ésteres fenólicos (RCOOAr) con rendimientos importantes.

La presencia de grupos voluminosos próximos al lugar de la reacción, en el alcohol o en el ácido, disminuye la velocidad de la esterificación (y la de la reacción inversa, la hidrólisis). El *impedimento estérico* puede ser tan marcado que se necesitan métodos especiales para

Reactividad en la esterificación

$$CH_3OH > 1° > 2° (> 3°)$$

$$HCOOH > CH_3COOH > RCH_2COOH > R_2CHCOOH > R_3CCOOH$$

(*a*) (*b*)

(*c*) (*d*)

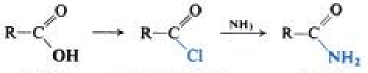
Fig. 23.5 Estructura molecular y reactividad: el factor estérico en la esterificación. Aglomeración en torno al grupo carboxilo. Compárese (*a*) ácido acético con (*b*) ácido trimetilacético y (*c*) ácido benzoico con (*d*) ácido 2,4,6-trimetilbenzoico.

preparar ésteres de alcoholes terciarios o de ácidos, como 2,4,6-trimetilbenzoico (ácido mesitoico). (Véase Fig. 23.5.)

El mecanismo de la esterificación es, necesariamente, el inverso exacto del de la hidrólisis de ésteres. Veremos ambos cuando tratemos la química de los ésteres (Sec. 24.18), después de haber estudiado algo más sobre el grupo carbonilo.

23.17 Conversión a amidas

Las amidas son compuestos obtenidos del reemplazo del —OH del ácido carboxílico por $—NH_2$. En general se preparan por reacción del amoniaco con cloruros de ácido.



23.18 Reducción de ácidos a alcoholes

La conversión de alcoholes a ácidos (Sec. 23.6) tiene importancia porque, en general, los primeros son más accesibles que los segundos. Sin embargo, esto no siempre es cierto. Los ácidos de cadenas rectas largas procedentes de las grasas son más accesibles que los alcoholes correspondientes, de modo que el proceso inverso es importante en este caso; es decir, la reducción de ácidos a alcoholes.

El hidruro de litio y aluminio, $LiAlH_4$, es uno de los pocos reactivos capaces de reducir un ácido a alcohol, el producto inicial es un alcóxido del cual se libera el alcohol por hidrólisis:

$$4R{-}COOH + 3LiAlH_4 \longrightarrow 4H_2 + 2LiAlO_2 + (RCH_2O)_4AlLi \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{Alcohol 1°}}{4R{-}CH_2OH}$$

Debido a los excelentes rendimientos logrados, el $LiAlH_4$ se emplea en abundancia en laboratorio para la reducción de ácidos y de muchas otras clases de sustancias. Como es relativamente caro, la industria lo utiliza para la reducción de cantidades pequeñas de materias primas valiosas, como en la síntesis de ciertas drogas y hormonas.

Como alternativa a la reducción directa, a menudo se convierten ácidos en alcoholes por un proceso de dos etapas: esterificación y reducción del éster. Estos últimos pueden reducirse de varias maneras (Sec. 24.22), adaptables tanto al laboratorio como a la industria.

Vimos (Sec. 23.5) que los ácidos carboxílicos obtenidos de las grasas proporcionan unidades largas de cadenas rectas para ser utilizadas en síntesis orgánicas. La reducción de estos ácidos a alcoholes (directamente o en forma de ésteres) constituye un paso fundamental en la utilización de estas materias primas, pues, como sabemos, pueden prepararse muchos derivados a partir de dichos alcoholes (Sec. 18.8). Aunque sólo se dispone de ácidos con un número par de carbonos, es posible aumentar la longitud de la cadena y preparar así compuestos con un número impar de carbonos. (Sobre una fuente alternativa de alcoholes primarios de cadena larga, véase Sec. 36.6.)

23.19 Halogenación de los ácidos alifáticos. Acidos sustituidos

En presencia de una cantidad pequeña de fósforo, los ácidos carboxílicos alifáticos reaccionan suavemente con cloro o bromo para dar un compuesto en el que se ha reemplazado un hidrógeno α por un halógeno. Esta es la **reacción de Hell-Volhard-Zelinsky**. Debido a su especificidad —*halogenación exclusiva en alfa*— y a la facilidad con que se realiza, es de gran importancia en síntesis.

$$CH_3COOH \xrightarrow{Cl_2,\ P} ClCH_2COOH \xrightarrow{Cl_2,\ P} Cl_2CHCOOH \xrightarrow{Cl_2,\ P} Cl_3CCOOH$$

$$CH_3CH_2COOH \xrightarrow{Br_2,\ P} CH_3CHBrCOOH \xrightarrow{Br_2,\ P} CH_3CBr_2COOH \xrightarrow{Br_2,\ P} \text{no hay sustitución adicional}$$

La función del fósforo es en última instancia la conversión de algo del ácido en el halogenuro correspondiente. De esta forma, cada molécula de ácido sufre, antes o después, la halogenación en *alfa* (por razones que no daremos aquí).

$$P + X_2 \longrightarrow PX_3$$

$$RCH_2COOH + PX_3 \longrightarrow RCH_2COX$$

$$RCH_2COX + X_2 \longrightarrow \underset{X}{RCHCOX} + HX$$

$$\underset{X}{RCHCOX} + RCH_2COOH \rightleftharpoons \underset{\substack{X \\ \alpha\text{-Haloácido}}}{RCHCOOH} + RCH_2COX$$

El halógeno de estos ácidos sufre *desplazamiento nucleofílico* y *eliminación* de manera similar a los halogenuros de alquilo más simples (Secs. 5.8 y 7.12). Por consiguiente, la halogenación es el primer paso en la conversión de un ácido carboxílico a muchos ácidos carboxílicos sustituidos importantes:

$$\underset{\substack{Br \\ \text{Un ácido } \alpha\text{-halogenado}}}{RCHCOOH} + \text{gran exceso de } NH_3 \longrightarrow \underset{\substack{NH_2 \\ \text{Un } \alpha\text{-aminoácido}}}{RCHCOOH}$$

$$\underset{Br}{RCHCOOH} + NaOH \longrightarrow \underset{OH}{RCHCOONa} \xrightarrow{H^+} \underset{\substack{OH \\ \text{Un } \alpha\text{-hidroxiácido}}}{RCHCOOH}$$

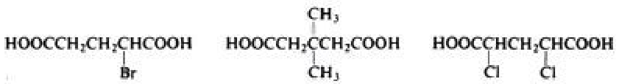


A su vez, estos nuevos sustituyentes sufren *sus* reacciones características.

23.20 Acidos dicarboxílicos

Si el sustituyente es un segundo grupo carboxilo, se obtiene un *ácido dicarboxílico.* Por ejemplo:

$HOOCCH_2COOH$	$HOOCCH_2CH_2COOH$	$HOOCCH_2CH_2CH_2CH_2COOH$
Acido malónico Acido propanodioico	Acido succínico Acido butanodioico	Acido adípico Acido hexanodioico



Acido α-bromoglutárico Acido 2-bromopentanodioico	Acido β,β-dimetilglutárico Acido 3,3-dimetilpentanodioico	Acido α,α'-dicloroglutárico Acido 2,4-dicloro-pentanodioico

Hemos mencionado los ácidos bencenodicarboxílicos, los *ácidos ftálicos* (Sec. 15.11).

La mayoría de los ácidos dicarboxílicos se preparan por adaptación de métodos utilizados para ácidos monocarboxílicos. Al igual que la hidrólisis de un nitrilo da un ácido monocarboxílico, la de un dinitrilo o de un ácido cianocarboxílico da un ácido dicarboxílico. Lo mismo que la oxidación de un metilbenceno da un ácido benzoico, la de un dimetilbenceno da uno ftálico. Por ejemplo:

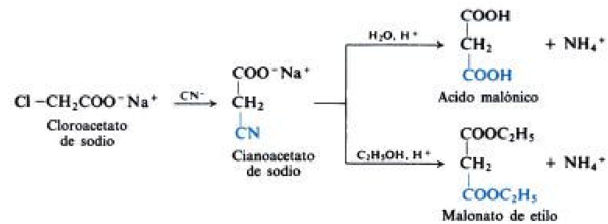
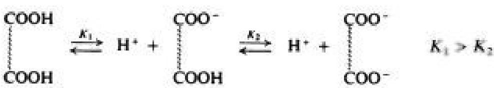


Tabla 23.3 ACIDOS DICARBOXÍLICOS

Nombre	Fórmula	P.f., °C	Solubilidad, g/100 g H_2O a 20°	K_1	K_2
Oxálico	HOOC—COOH	189	9	5400×10^{-5}	5.2×10^{-5}
Malónico	$HOOCCH_2COOH$	136	74	140	0.20
Succínico	$HOOC(CH_2)_2COOH$	185	6	6.4	0.23
Glutárico	$HOOC(CH_2)_3COOH$	98	64	4.5	0.38
Adípico	$HOOC(CH_2)_4COOH$	151	2	3.7	0.39
Maleico	*cis*-HOOCCH=CHCOOH	130.5	79	1000	0.055
Fumárico	*trans*-HOOCCH=CHCOOH	302	0.7	96	4.1
Ftálico	1,2-$C_6H_4(COOH)_2$	231	0.7	110	0.4
Isoftálico	1,3-$C_6H_4(COOH)_2$	348.5	0.01	24	2.5
Tereftálico	1,4-$C_6H_4(COOH)_2$	300 *subl*	0.002	29	3.5

En general, los ácidos dicarboxílicos muestran el mismo comportamiento que los monocarboxílicos. Es posible preparar compuestos en los que sólo uno de los grupos carboxílicos se convierte en un derivado. También se pueden preparar sustancias en las que los dos grupos carboxílicos se convierten en derivados distintos.

Como sucede con otros ácidos que contienen más de un hidrógeno ionizable (H_2SO_4, H_2CO_3, H_3PO_4, etc.), la ionización del segundo grupo carboxilo ocurre con menor facilidad que la del primero (compare los valores de K_1 con los de K_2 en la Tabla 23.3). Se requiere más energía para separar un hidrógeno positivo del anión doblemente cargado, que del anión con una sola carga.



Ciertas reacciones de los ácidos dicarboxílicos, aunque fundamentalmente son las mismas que sufre cualquier ácido carboxílico, dan resultados inusuales sencillamente porque *hay* dos grupos carboxilo en cada molécula (Sec. 36.7). Además, algunos ácidos dicarboxílicos sufren reacciones especiales que son posibles únicamente porque ambos carboxilos están recíprocamente situados de una forma muy particular (Sec. 30.4).

23.21 Análisis de los ácidos carboxílicos. Equivalente de neutralización

Los ácidos carboxílicos se reconocen por su acidez. Se disuelven en hidróxido de sodio acuoso y en bicarbonato acuoso. La reacción con bicarbonato desprende burbujas de dióxido de carbono (véase Sec. 23.4).

(Los fenoles, Sec. 28.7, son más ácidos que el agua, pero, con ciertas excepciones, son mucho más débiles que los ácidos carboxílicos; son solubles en hidróxido acuoso, pero *no* en bicarbonato. Los ácidos sulfónicos son aún más ácidos que los carboxílicos, pero contienen azufre, que puede detectarse por un análisis elemental.)

Una vez caracterizada como ácido carboxílico, una sustancia desconocida se identifica como un ácido específico basándose en la forma usual de sus propiedades físicas y las de sus derivados. Los derivados que se emplean corrientemente son *amidas* (Secs. 24.11 y 27.7) y *ésteres* (Sec. 24.15).

Para la identificación de ácidos ya estudiados y la comprobación de la estructura de uno nuevo, es muy útil el **equivalente de neutralización**: *el peso equivalente del ácido determinado por titulación con base normalizada.* Se disuelve una muestra pesada de ácido en agua o alcohol acuoso, y se mide el volumen de base normalizada que se necesita para neutralizar la solución. Por ejemplo, una muestra de 0.224 g de un ácido desconocido (p.f. 139-140 °C) requiere 13.6 ml de hidróxido de sodio 0.104 N para su neutralización (se utiliza fenolftaleína como indicador). Puesto que cada 1000 ml de la base contienen 0.104

equivalentes, y como el número de equivalentes de base requeridos es igual al número de equivalentes del ácido presente,

$$\frac{13.6}{1000} \times 0.104 \text{ equivalentes de ácido} = 0.224 \text{ g}$$

y

$$1 \text{ equivalente de ácido} = 0.224 \times \frac{1000}{13.6} \times \frac{1}{0.104} = 158 \text{ g}$$

Una sal metálica de un ácido carboxílico se reconoce por las pruebas siguientes: (a) deja un residuo al ser calentada fuertemente (*ensayo de ignición*); (b) se descompone a temperatura relativamente elevada, en vez de fundirse, y (c) se convierte en ácido carboxílico por tratamiento con ácido mineral diluido.

23.22 Análisis espectroscópico de ácidos carboxílicos

Infrarrojo. El grupo carboxilo está constituido por un grupo carbonilo (C=O) y un hidroxilo (OH), de modo que el espectro infrarrojo de los ácidos carboxílicos refleja ambas unidades estructurales. Para ácidos unidos por puentes de hidrógeno (dímeros), los alargamientos O—H dan una banda ancha, intensa, en el intervalo de 2500-3000 cm^{-1} (véase Figura 23.6, abajo).

Alargamiento O—H, *intensa, ancha*	
—COOH y enoles	2500-3000 cm^{-1}
ROH y ArOH	3200-3600 cm^{-1}

Con los ácidos encontramos de nuevo la absorción debida al alargamiento del grupo carbonilo. Lo mismo que para aldehidos y cetonas (Sec. 21.16), esta banda intensa aparece en una región que normalmente está libre de otras absorciones intensas y debido a su frecuencia

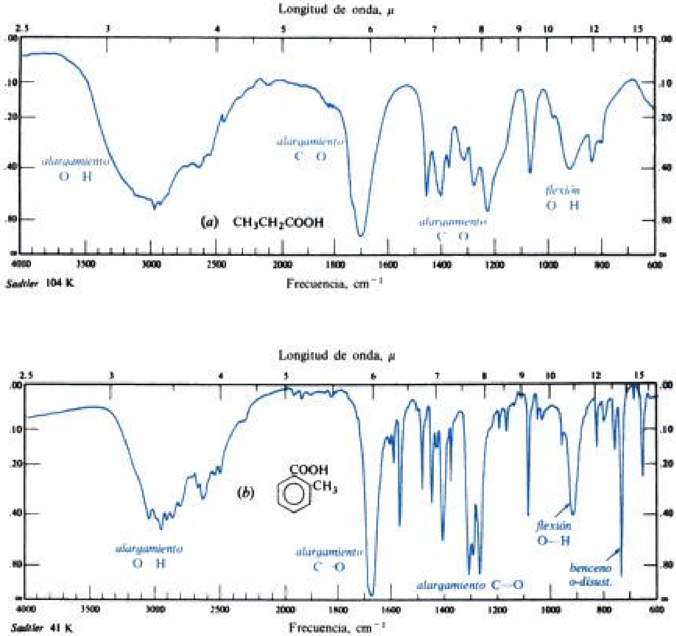


Fig. 23.6 Espectros infrarrojos de (*a*) ácido propiónico y (*b*) ácido *o*-toluico.

exacta da mucha información acerca de la estructura. Para ácidos (con puentes de hidrógeno), la banda C=O se encuentra a unos 1700 cm^{-1}.

Alargamiento C=O, *intensa*

R—C(=O)—OH	1700–1725 cm^{-1}	—C=C—C(=O)—OH	1680–1700 cm^{-1}
Ar—C(=O)—OH	1680–1700 cm^{-1}	—C(OH)=CH—C(=O)— (enoles)	1540–1640 cm^{-1}

Los ácidos presentan una banda de alargamiento C—O a unos 1250 cm^{-1} (compárese con los alcoholes, Sec. 18.11, y los éteres, Sec. 19.18), y bandas de flexión O—H cerca de 1400 cm^{-1} y 920 cm^{-1} (*ancha*).

También los enoles presentan absorción O—H y C=O. Estos pueden distinguirse por

la frecuencia específica de la banda C=O. Aldehidos, cetonas y ésteres muestran absorción carbonílica, pero falta la banda O—H. (Para comparar ciertos compuestos oxigenados, véase la Tabla 24.3, Sec. 24.25.)

RMN. La característica más sobresaliente del espectro RMN de un ácido carboxílico es la absorción en el campo bajo lejano (δ 10.5-12) debida al protón del —COOH. (Compárese con la absorción del protón ácido de los fenoles, ArOH, en Sec. 28.14.)

RMC. En el espectro RMC de un ácido carboxílico se observa la absorción en un campo bajo lejano debida al carbono carbonílico, δ 165-185. Esta región suele ser la misma que para los derivados funcionales de los ácidos carboxílicos, pero en un campo más alto que la absorción correspondiente a aldehidos y cetonas.

PROBLEMAS

1. Indique los nombres comunes e IUPAC para los ácidos carboxílicos saturados de cadena recta que tienen el siguiente número de átomos de carbono: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18.

2. Escriba la fórmula estructural y, donde sea posible, un segundo nombre (de un sistema diferente) para cada uno de los compuestos siguientes:

(a) ácido isovaleriánico
(b) ácido trimetilacético
(c) ácido α,β-dimetilcaproico
(d) ácido 2-metil-4-etiloctanoico
(e) ácido fenilacético
(f) ácido γ-fenilbutírico
(g) ácido adípico
(h) ácido *p*-toluico
(i) ácido ftálico
(j) ácido isoftálico
(k) ácido tereftálico
(l) ácido *p*-hidroxibenzoico
(m) α-metilbutirato de potasio
(n) 2-cloropropanoato de magnesio
(o) ácido maleico
(p) ácido α,α'-dibromosuccínico
(q) isobutironitrilo
(r) 2,4-dinitrobenzonitrilo

3. Escriba ecuaciones para indicar cómo podrían convertirse los siguientes compuestos en ácido benzoico:

(a) tolueno
(b) bromobenceno
(c) benzonitrilo
(d) alcohol bencílico
(e) benzotricloruro
(f) acetofenona (*Indicación*: Véase Sec. 18.9)

4. Escriba ecuaciones para indicar cómo podría convertirse cada uno de los siguientes compuestos en ácido *n*-butírico:

(a) alcohol *n*-butílico
(b) alcohol *n*-propílico
(c) alcohol *n*-propílico (otro modo)
(d) metil *n*-propil cetona

¿Cuál de los métodos descritos se podría usar para preparar ácido trimetilacético?

5. Escriba ecuaciones para indicar cómo podría convertirse el tetrahidrofurano en: (a) ácido succínico; (b) ácido glutárico; (c) ácido adípico.

6. Escriba ecuaciones para la reacción del ácido benzoico (de haberla) con:

(a) KOH
(b) Al
(c) CaO
(d) Na_2CO_3
(e) NH_3(ac)
(f) H_2, Ni, 20 °C, 1 atm
(g) $LiAlH_4$
(h) $KMnO_4$ caliente
(i) PCl_5
(j) PCl_3
(k) $SOCl_2$
(l) Br_2/Fe
(m) Br_2 + P
(n) HNO_3/H_2So_4
(o) ácido sulfúrico fumante
(p) CH_3Cl, $AlCl_3$
(q) alcohol *n*-propílico, H^+

7. Responda al problema 6 para el ácido *n*-valeriánico.

8. Escriba ecuaciones para indicar cómo podría convertirse ácido isobutírico en cada uno de los siguientes compuestos, empleando cualquier reactivo necesario.

(a) isobutirato de etilo
(b) cloruro de isobutirilo
(c) isobutiramida
(d) ixobutirato de magnesio
(e) alcohol isobutílico

9. Escriba ecuaciones para indicar todos los pasos en la conversión del ácido benzoico a:

(a) benzoato de sodio
(b) cloruro de benzoílo
(c) benzamida
(d) benceno
(e) benzoato de *n*-propilo
(f) benzoato de *p*-tolilo
(g) benzoato de *m*-bromofenilo
(h) alcohol bencílico

10. Escriba ecuaciones para indicar cómo podría convertirse el ácido fenilacético en cada una de las siguientes sustancias, empleando cualquier reactivo necesario.

(a) fenilacetato de sodio
(b) fenilacetato de etilo
(c) cloruro de fenilacetilo
(d) fenilacetamida
(e) ácido *p*-bromofenilacético
(f) ácido *p*-nitrofenilacético
(g) alcohol β-feniletílico
(h) ácido α-bromofenilacético
(i) ácido α-aminofenilacético
(j) ácido α-hidroxifenilacético
(k) ácido fenilmalónico, $C_6H_5CH(COOH)_2$

11. Complete las siguientes reacciones, dando las estructuras y los nombres de los productos orgánicos principales.

(a) $C_6H_5CH{=}CHCOOH + KMnO_4 + OH^- +$ calor
(b) $p\text{-}CH_3C_6H_4COOH + HNO_3 + H_2SO_4$
(c) ácido succínico + $LiAlH_4$, seguido de H^+
(d) $C_6H_5COOH + C_6H_5CH_2OH + H^+$
(e) producto (d) + $HNO_3 + H_2SO_4$
(f) ácido *n*-butírico + Br_2, P
(g) *ciclo*-$C_6H_{11}MgBr + CO_2$, seguido de H_2SO_4
(h) producto (g) + $C_2H_5OH + H^+$
(i) producto (g) + $SOCl_2$ + calor
(j) $m\text{-}CH_3C_6H_4OCH_3 + KMnO_4 + OH^-$
(k) mesitileno + $K_2Cr_2O_7 + H_2SO_4$
(l) ácido isobutírico + alcohol isobutílico + H^+
(m) ácido salicílico ($o\text{-}HOC_6H_4COOH$) + Br_2, Fe
(n) acetato de sodio + bromuro de *p*-nitrobencilo
(o) ácido linolénico + H_2 exceso, Ni
(p) ácido oleico + $KMnO_4$, calor
(q) ácido linoleico + O_3, luego H_2O, Zn
(r) ácido benzoico ($C_7H_6O_2$) + H_2, Ni, calor, presión $\longrightarrow C_7H_{12}O_2$
(s) ácido benzoico + etilén glicol + $H^+ \longrightarrow C_{16}H_{14}O_4$
(t) ácido ftálico + alcohol etílico + $H^+ \longrightarrow C_{12}H_{14}O_4$
(u) ácido oleico + Br_2/CCl_4
(v) producto (u) + KOH (alcohólico)
(w) ácido oleico + HCO_2OH

12. Desarrolle una posible síntesis de laboratorio para los siguientes compuestos marcados, utilizando $Ba^{14}CO_3$ o $^{14}CH_3OH$ como fuente de ^{14}C.

(a) $CH_3CH_2CH_2{}^{14}COOH$
(b) $CH_3CH_2{}^{14}CH_2COOH$
(c) $CH_3{}^{14}CH_2CH_2COOH$
(d) $^{14}CH_3CH_2CH_2COOH$

13. Desarrolle todos los pasos de una posible síntesis de laboratorio para cada uno de los siguientes compuestos, partiendo de tolueno y de cualesquiera reactivos alifáticos e inorgánicos necesarios.

(a) ácido benzoico
(b) ácido fenilacético
(c) ácido *p*-toluico
(d) ácido *m*-clorobenzoico
(e) ácido *p*-clorobenzoico
(f) ácido *p*-bromofenilacético
(g) ácido α-clorofenilacético

14. Desarrolle una posible síntesis de laboratorio para cada uno de los siguientes compuestos, comenzando con benceno, tolueno y alcoholes de cuatro carbonos o menos, y usando cualesquiera reactivos inorgánicos necesarios.

(a) α-metilbutirato de etilo
(b) cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo
(c) ácido α-amino-*p*-bromofenilacético
(d) ácido α-hidroxipropiónico
(e) *p*-$HO_3SC_6H_4COOH$
(f) ácido 2-pentenoico
(g) *p*-toluamida
(h) benzoato de *n*-hexilo
(i) ácido 3-bromo-4-metilbenzoico
(j) ácido α-metilfenilacético
(k) ácido 2-bromo-4-nitrobenzoico
(l) ácido 1,2,4-bencenotricarboxílico

15. Sin consultar tablas, disponga los compuestos de cada conjunto por orden de acidez:

(a) ácidos butanoico, 2-bromobutanoico, 3-bromobutanoico, 4-bromobutanoico
(b) ácidos benzoico, *p*-clorobenzoico, 2,4-diclorobenzoico, 2,4,6-triclorobenzoico
(c) ácidos benzoico, *p*-nitrobenzoico, *p*-toluico
(d) ácidos α-clorofenilacético, *p*-clorofenilacético, fenilacético, α-fenilpropiónico
(e) ácidos *p*-nitrobenzoico, *p*-nitrofenilacético, β-(*p*-nitrofenil)propiónico
(f) ácido acético, acetileno, amoniaco, etano, etanol, ácido sulfúrico, agua
(g) ácidos acético, malónico, succínico

16. Disponga las sales monosódicas de los ácidos del problema 15 (f) por orden de basicidad.

17. Los dos sólidos insolubles en agua, ácido benzoico y ácido *o*-clorobenzoico, pueden separarse por un tratamiento con una solución acuosa de formiato de sodio. ¿Qué reacción se realiza? (*Indicación*: Compare las K_a en la Tabla 23.2.)

18. Disponga los compuestos de cada conjunto por orden de reactividad en la reacción indicada:

(a) esterificación con ácido benzoico: alcohol *sec*-butílico, metanol, alcohol *t*-pentílico, alcohol *n*-propílico
(b) esterificación con alcohol etílico: ácidos benzoico, 2,6-dimetilbenzoico, *o*-toluico
(c) esterificación con metanol: ácidos acético, fórmico, isobutírico, propiónico, trimetilacético

19. Escriba fórmulas estereoquímicas para los compuestos A-F:

(a) ácido β-bromobutírico racémico + 1 mol Br_2, P $\longrightarrow$ A + B
(b) ácido fumárico + $HCO_2OH \longrightarrow C\,(C_4H_6O_6)$
(c) 1,4-ciclohexadieno + $CHBr_3$/*t*-BuOK $\longrightarrow D\,(C_7H_8Br_2)$
$D + KMnO_4 \longrightarrow E\,(C_7H_8Br_2O_4)$
$E + H_2$, Ni (base) $\longrightarrow F\,(C_7H_{10}O_4)$

20. Escriba las estructuras de los compuestos G-J:

$$\text{acetileno} + CH_3MgBr \longrightarrow G + CH_4$$
$$G + CO_2 \longrightarrow H \xrightarrow{H^+} I\,(C_3H_2O_2)$$
$$I \xrightarrow{H_2O,\ H_2SO_4,\ HgSO_4} J\,(C_3H_4O_3)$$
$$J + KMnO_4 \longrightarrow CH_2(COOH)_2$$

21. Describa ensayos químicos sencillos (que no sean cambio de color de un indicador) que sirvan para distinguir entre:

(a) ácido propiónico y alcohol *n*-pentílico
(b) ácido isovaleriánico y *n*-octano
(c) *n*-butirato de etilo y ácido isobutírico
(d) cloruro de propionilo y ácido propiónico
(e) ácido *p*-aminobenzoico y benzamida
(f) $C_6H_5CH{=}CHCOOH$ y $C_6H_5CH{=}CHCH_3$

Indique exactamente lo que *haría* y *observaría*.

22. Compare el ácido benzoico y el benzoato de sodio en relación con:

(a) volatilidad
(b) punto de fusión
(c) solubilidad en agua y (d) éter
(e) grado de ionización del sólido
(f) grado de ionización en agua
(g) acidez y basicidad

¿Es válida, en general, esta comparación para ácidos y sus sales?

23. Indique cómo separaría las siguientes mezclas por métodos químicos para recuperar cada componente en forma razonablemente pura:

(a) ácido caproico y caproato de etilo
(b) di-*n*-butil éter y ácido *n*-butírico
(c) ácido isobutírico y 1-hexanol
(d) benzoato de sodio y trifenilcarbinol

Indique con exactitud lo que *haría* y *observaría*.

24. Se cree que un compuesto desconocido es alguno de los relacionados a continuación. Describa cómo procedería para descubrir cuál de las posibilidades corresponde realmente a la sustancia desconocida. Donde sea factible, utilice ensayos químicos simples; donde sea necesario, utilice métodos químicos más elaborados, como hidrogenación cuantitativa, degradación, equivalente de naturalización, etc. Haga uso de cualquier tabla de constantes físicas que necesite.

(a) ácido acrílico ($CH_2{=}CHCOOH$, p.e. 142 °C) y ácido propiónico (p.e. 141 °C)
(b) ácido mandélico ($C_6H_5CHOHCOOH$, p.f. 120 °C) y ácido benzoico (p.f. 122 °C)
(c) ácido *o*-clorobenzoico (p.f. 141 °C), ácido *meso*-tartárico (p.f. 140 °C), ácido *m*-nitrobenzoico (p.f. 141 °C) y ácido subérico [$HOOC(CH_2)_6COOH$, p.f. 144 °C]
(d) ácido cloroacético (p.e. 189 °C), ácido α-cloropropiónico (p.e. 186 °C), ácido dicloroacético (p.e. 194 °C) y ácido *n*-valeriánico (p.e. 187 °C)
(e) ácido 3-nitroftálico (p.f. 220 °C) y ácido 2,4,6-trinitrobenzoico (p.f. 220 °C)
(f) ácido *p*-clorobenzoico (p.f. 242 °C), ácido *p*-nitrobenzoico (p.f. 242 °C) y ácido *o*-nitrocinámico (o-$O_2NC_6H_4CH{=}CHCOOH$, p.f. 240 °C)
(g) Los compuestos siguientes (con puntos de ebullición que sólo difieren entre sí en unos pocos grados):

o-cloroanisol
β-cloroestireno
p-cresil etil éter
cis-decalina (Cap. 12, Problemas, 8)
2,4-diclorotolueno
isodureno
linalool (véase Cap. 18, Problemas, 27)
ácido 4-metilpentanoico
cloruro de α-feniletilo
o-toluidina (o-$CH_3C_6H_4NH_2$)

25. Utilizando la tabla 23.4 indique qué ácido o ácidos, puede ser cada uno de los siguientes. Indique qué medidas adicionales se tomarían para identificarlo, o para confirmar su identificación.

Tabla 23.4 DERIVADOS DE ALGUNOS ACIDOS CARBOXÍLICOS

	Acido P.f., °C	Amida P.f., °C	Anilida P.f., °C	Ester *p*-nitrobencílico P.f., °C
trans-Crotónico ($CH_3CH{=}CHCOOH$)	72	161	118	67
Fenilacético	77	156	118	65
Araquídico (n-$C_{19}H_{39}COOH$)	77	108	92	—
α-Hidroxiisobutírico	79	98	136	80
Glicólico ($HOCH_2COOH$)	80	120	97	107
β-Yodopropiónico	82	101	—	—
Yodoacético	83	95	143	—
Adípico ($HOOC(CH_2)_4COOH$)	151	220	241	106
p-Nitrofenilacético	153	198	198	—
2,5-Diclorobenzoico	153	155	—	—
m-Clorobenzoico	154	134	122	107
2,4,6-Trimetilbenzoico	155	—	—	188
m-Bromobenzoico	156	155	136	105
p-Clorofenoxiacético	158	133	125	—
Salicílico (o-HOC_6H_4COOH)	159	142	136	98

K: p.f. 155-7 °C; ensayo del haloformo, positivo; éster *p*-nitrobencílico, p.f. 104-6 °C; equivalente de neutralización, 158 ± 2
L: p.f. 152-4 °C; ensayos negativos para halógenos y nitrógeno
M: p.f. 153-5 °C; ensayo para cloro, positivo; equivalente de neutralización, 188 ± 4
N: p.f. 72-3 °C; anilida, p.f. 117-8 °C; amida, p.f. 155-7 °C
O: p.f. 79-80 °C; amida, p.f. 97-9 °C
P: p.f. 78-80 °C; ensayos negativos para halógeno y nitrógeno; ensayo positivo con CrO_3/H_2SO_4

26. Se cree que un ácido desconocido es el ácido *o*-nitrobenzoico (p.f. 147 °C), o el antranílico (p.f. 146 °C). Una muestra de 0.201 g neutralizó 12.4 ml de NaOH 0.098 N. ¿Cuál es este ácido?

27. El ácido carboxílico Q sólo contiene carbono, hidrógeno y oxígeno, y su equivalente de neutralización es 149 ± 3. La oxidación vigorosa con $KMnO_4$ convierte Q en R, p.f. 345-50 °C, equivalente de neutralización 84 ± 2.

Al calentar Q fuertemente con cal sodada destila un líquido S de p.e. 135-7 °C. La oxidación vigorosa de S con $KMnO_4$ lo convierte en T, p.f. 121-2 °C, equivalente de neutralización 123 ± 2.

U, un isómero de Q, da V por oxidación, p.f. 375-80 °C, equivalente de neutralización 70 ± 2.

¿Cuáles son los compuestos Q a V? Utilice cualquier tabla de constantes físicas que necesite.

28. El *ácido trópico* (obtenido del alcaloide atropina de la belladona, *Atropa belladona*), $C_9H_{10}O_3$, da una prueba positiva con CrO_3/H_2SO_4, y ácido benzoico por oxidación con $KMnO_4$ caliente. La siguiente secuencia de reacciones convierte al ácido trópico en *ácido hidratrópico*:

$$\text{ácido trópico} \xrightarrow{HBr} C_9H_9O_2Br \xrightarrow{OH^-} C_9H_8O_2 \text{ (ácido atrópico)}$$

$$\text{ácido atrópico} \xrightarrow{H_2,\, Ni} \text{ácido hidratrópico } (C_9H_{10}O_2)$$

(a) Hasta este punto, ¿qué estructura, o estructuras, es posible para el ácido hidratrópico? ¿Para el ácido trópico?

(b) Al tratar cloruro de α-feniletilo con magnesio en éter y verter la solución resultante sobre hielo seco y luego acidificar la mezcla, se obtiene un ácido cuya amida tiene el mismo punto de fusión que la del ácido hidratrópico. Una determinación del punto de fusión mixto no muestra depresión. ¿Cuál es ahora la estructura del ácido hidratrópico? ¿Del ácido trópico?

29. Dé una estructura, o estructuras, concordante con cada uno de los conjuntos de datos RMN siguientes:

(a) $C_3H_5ClO_2$
- *a* doblete, δ 1.73, 3H
- *b* cuarteto, δ 4.47, 1H
- *c* singulete, δ 11.22, 1H

(b) $C_3H_5ClO_2$
- *a* singulete, δ 3.81, 3H
- *b* singulete, δ 4.08, 2H

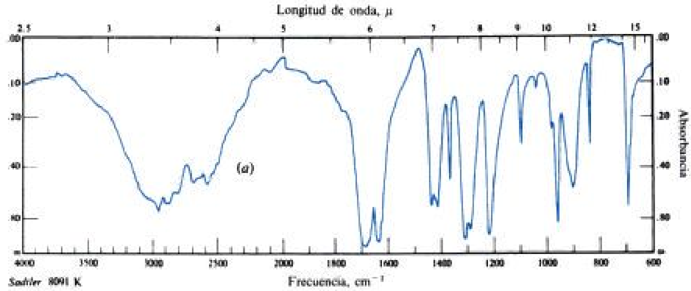
(c) $C_4H_7BrO_2$
- *a* triplete, δ 1.30, 3H
- *b* singulete, δ 3.77, 2H
- *c* cuarteto, δ 4.23, 2H

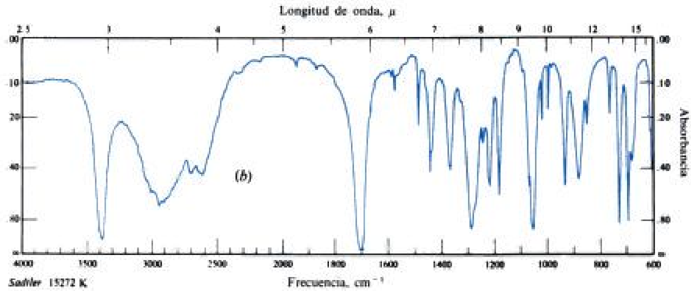
(d) $C_4H_7BrO_2$
- *a* triplete, δ 1.08, 3H
- *b* quinteto, δ 2.07, 2H
- *c* triplete, δ 4.23, 1H
- *d* singulete, δ 10.97, 1H

(e) $C_4H_8O_3$
- *a* triplete, δ 1.27, 3H
- *b* cuarteto, δ 3.66, 2H
- *c* singulete, δ 4.13, 2H
- *d* singulete, δ 10.95, 1H

30. ¿Podría alguno de los siguientes compuestos dar origen a cada uno de los espectros infrarrojos indicados en la figura 23.7?

ácido *n*-butírico
ácido crotónico ($CH_3CH{=}CHCOOH$)
ácido málico ($HOOCCHOHCH_2COOH$)
ácido benzoico
ácido *p*-nitrobenzoico
ácido mandélico ($C_6H_5CHOHCOOH$)
alcohol *p*-nitrobencílico





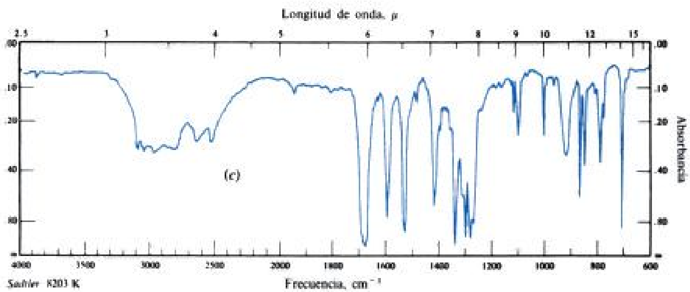


Fig. 23.7 Espectros infrarrojos para el problema 30.

24

Derivados funcionales de los ácidos carboxílicos

Sustitución nucleofílica del acilo

24.1 Estructura

Estrechamente relacionadas con los ácidos carboxílicos y entre sí hay varias familias químicas conocidas como **derivados funcionales de los ácidos carboxílicos**: los *cloruros de ácido, anhídridos, amidas* y *ésteres*. Los derivados son compuestos en los que el —OH de un grupo carboxilo es reemplazado por —Cl, —OOCR, —NH_2 o —OR′.



Cloruro de ácido — Anhidrido — Amida — Ester

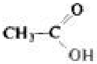
R *puede ser alquilo o arilo*

Todos ellos contienen el **grupo acilo**, 

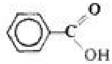
Al igual que el ácido con que se relaciona, el derivado puede ser alifático o aromático, sustituido o no; cualquiera que sea la estructura del resto de la molécula, se conservan esencialmente las propiedades del grupo funcional.

24.2 Nomenclatura

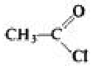
Los nombres de los derivados de ácidos se deducen en forma sencilla del nombre común o del nombre IUPAC del ácido carboxílico correspondiente. Por ejemplo:



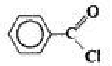
Acido acético
Acido etanoico



Acido benzoico

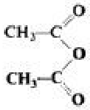


Cloruro de acetilo
Cloruro de etanoilo

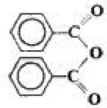


Cloruro de benzoilo

Cambio:
ácido -ico por *cloruro de -ilo*

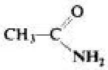


Anhidrido acético
Anhidrido etanoico

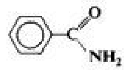


Anhidrido benzoico

ácido por *anhidrido*

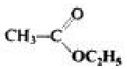


Acetamida
Etanamida

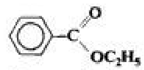


Benzamida

ácido -ico del nombre común (o *ácido -oico* del IUPAC) por *-amida*



Acetato de etilo
Etanoato de etilo

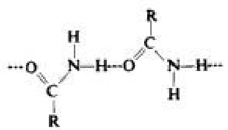


Benzoato de etilo

ácido -ico por *-ato*, seguido del nombre del grupo alcohólico o fenólico

24.3 Propiedades físicas

La presencia del grupo C=O confiere polaridad a los derivados de ácidos. Los cloruros y anhidridos de ácidos (Tabla 24.1) y los ésteres (Tabla 24.2, Sec. 24.15) tienen puntos de ebullición aproximadamente iguales que los aldehidos y cetonas de peso molecular comparable (véase Sec. 17.5). Las amidas (Tabla 24.1) tienen puntos de ebullición bastante elevados, debido a su capacidad para establecer puentes de hidrógeno bastante firmes.



La solubilidad límite en agua es de tres a cinco carbonos para ésteres, y de cinco a seis, para amidas. Los derivados de ácidos son solubles en los disolventes orgánicos usuales.

Los ésteres más volátiles tienen olores agradables y muy característicos, por lo que se suelen emplear en la preparación de perfumes y condimentos artificiales. Los cloruros de ácido tienen olores fuertes e irritantes, debido en parte a su rápida hidrólisis a HCl y ácidos carboxílicos.

Tabla 24.1 CLORUROS DE ÁCIDO, ANHÍDRIDOS Y AMIDAS

Nombre	P.f., °C	P.e., °C		P.f., °C	P.e., °C
Cloruro de acetilo	−112	51	Anhídrido succínico	120	
Cloruro de propionilo	− 94	80	Anhídrido maleico	60	
Cloruro de *n*-butirilo	− 89	102			
Cloruro de *n*-valerilo	−110	128	Formamida	3	200*d*
Cloruro de estearoilo	23	215^{15}	Acetamida	82	221
Cloruro de benzoilo	− 1	197	Propionamida	79	213
Cloruro de *p*-nitrobenzoilo	72	154^{15}	*n*-Butiramida	116	216
			n-Valeramida	106	232
Cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo	74	196^{12}	Estearamida	109	251^{12}
			Benzamida	130	290
Anhídrido acético	− 73	140	Succinimida	126	
Anhídrido ftálico	131	284	Ftalimida	238	

24.4 Sustitución nucleofílica del acilo. Papel del grupo carbonilo

Antes de tratar por separado cada tipo de derivado de ácido, será útil delinear ciertas normas generales en las que poder ajustar los bastante numerosos hechos individuales.

Cada derivado se prepara casi siempre a partir del ácido carboxílico correspondiente, directa o indirectamente, pudiendo ser reconvertido en este último por simple hidrólisis. Gran parte de la química de los derivados de ácidos involucra su interconversión y la reconversión en el ácido matriz. Además, cada derivado tiene ciertas reacciones características propias.

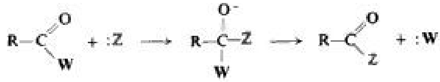
Los derivados, como los propios ácidos, contienen el grupo carbonilo, C=O, el cual es retenido en los productos de la mayoría de sus reacciones y no sufre cambios permanentes. Sin embargo, su presencia en la molécula determina la reactividad característica de estos compuestos, y es la clave para comprender su química.

También aquí, al igual que en aldehídos y cetonas, el grupo carbonilo cumple dos funciones: (a) proporciona un sitio para el ataque nucleofílico y (b) aumenta la acidez de los hidrógenos unidos al carbono *alfa*.

(Estudiaremos las reacciones que resultan de la acidez de los hidrógenos α en las Secciones 25.11, 25.12, y 30.1 a 30.3.)

Como característica común, los compuestos de acilo —ácidos carboxílicos y sus derivados— sufren **sustitución nucleofílica**, donde se reemplaza —OH, —Cl, —OOCR, —NH_2 u —OR′ por algún otro grupo básico. En estos casos, la sustitución resulta más rápida que la de un carbono saturado. De hecho, muchas de estas sustituciones ni siquiera

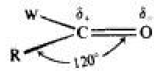
se realizan en ausencia del grupo carbonilo, como, por ejemplo, el reemplazo de $-NH_2$ por $-OH$.



$-W = -OH, -Cl, -OOCR, -NH_2, -OR'$

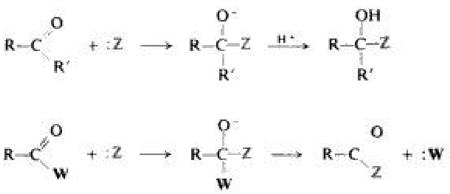
Para justificar las propiedades de los compuestos de acilo, observemos una vez más el grupo carbonilo, ya estudiado en aldehídos y cetonas (Secs. 21.1 y 21.7), por lo que se sabe cuál es su estructura y qué esperar de él.

El carbono carbonílico está unido a tres átomos por enlaces σ, que, por utilizar orbitales sp^2 (Sec. 1.10), se encuentran en un plano separados entre sí 120°. El orbital p restante del carbono solapa un orbital p del oxígeno para establecer un enlace π, por lo que carbono y oxígeno se unen por un doble enlace. La parte de la molécula que rodea al carbono carbonílico es *plana*, o sea, el oxígeno, el carbono carbonílico y dos átomos unidos directamente a este último se hallan en un plano:



Anteriormente habíamos visto que el grupo carbonilo es muy susceptible al ataque nucleofílico en su carbono, debido a factores electrónicos y estéricos: (a) la tendencia del oxígeno a adquirir electrones, aun a costa de ganar una carga negativa, y (b) el estado de transición relativamente poco impedido que conduce del reactivo trigonal al intermediario tetraédrico. Estos mismos factores hacen que los compuestos de acilo sean susceptibles al ataque nucleofílico (Fig. 24.1).

Las sustancias acílicas difieren de aldehídos y cetonas en el segundo paso de la reacción. El intermediario tetraédrico que se origina para un aldehído o una cetona gana un protón,



Aldehído o cetona
Adición

Compuesto acílico
Sustitución

por lo que el resultado es una *adición*. El intermediario tetraédrico de un compuesto de acilo expulsa al grupo :W, retornando a una sustancia trigonal, siendo el resultado una *sustitución*.

Podemos apreciar por qué difieren las dos clases de sustancias: la facilidad con que se pierde :W depende de su basicidad; cuanto más débil sea la base mejor será el grupo saliente. Para cloruros y anhídridos de ácidos, ésteres y amidas, :W es, respectivamente, la base muy débil Cl^-, la moderadamente débil $RCOO^-$, y las bases fuertes $R'O^-$ y NH_2^-. Pero para que un aldehído o una cetona sufran sustitución, el grupo saliente tendrá que ser un ion

(*a*) (*b*)

(*c*) (*d*)

Fig. 24.1 Estructura molecular y reactividad: ataque nucleofílico al grupo acilo. Modelos de: (*a*) cloruro de acetilo, CH_3COCl; (*b*) anhidrido acético, $(CH_3CO)_2O$; (*c*) acetamida, CH_3CONH_2; (*d*) acetato de metilo CH_3COOCH_3. El grupo carbonilo plano está expuesto al ataque por arriba (o por abajo).

hidruro ($:H^-$) o alquiluro ($:R^-$), que, como sabemos, son las bases más fuertes de todas. (Compruébese la baja acidez de H_2 y RH.) Así pues, en casi todos los casos aldehídos y cetonas sufren adición y no sustitución.

Así, la sustitución nucleofílica del acilo procede en dos etapas, con formación intermediaria de un compuesto tetraédrico. Generalmente, la velocidad total de la reacción se ve afectada por los dos pasos, pero el *primero* es el más importante. La primera etapa, la formación del intermediario tetraédrico, sufre los efectos de los mismos factores que operan

Sustitución nucleofílica del acilo

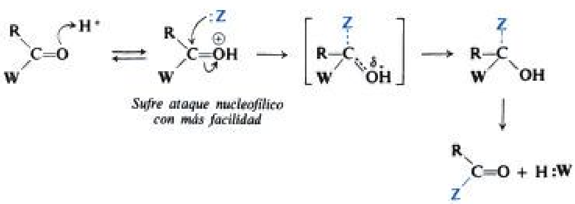


Reaccionante *Trigonal* — Estado de transición *Pasando a tetraédrico Carga negativa parcial en el oxígeno* — Intermediario *Tetraédrico Carga negativa en el oxígeno* — Producto *Trigonal* — Grupo saliente *Base más débil sale más fácil*

en la adición a aldehidos y cetonas (Sec. 21.7): es favorecida por la atracción de electrones, lo que estabiliza la carga negativa en desarrollo; y es retardada por la presencia de grupos voluminosos que se aglomeran en el estado de transición. La segunda etapa depende, como vimos, de la basicidad del grupo saliente, :W.

En medio ácido, se une H^+ al oxígeno carbonílico, por lo que el grupo carbonilo queda aún más propenso al ataque nucleofílico, puesto que el oxígeno puede adquirir ahora electrones π sin aceptar una carga negativa.

Sustitución nucleofílica del acilo catalizada por ácidos

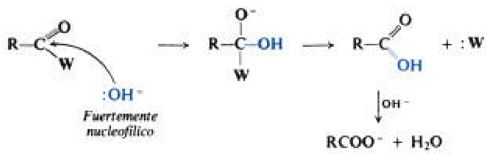


Sufre ataque nucleofílico con más facilidad

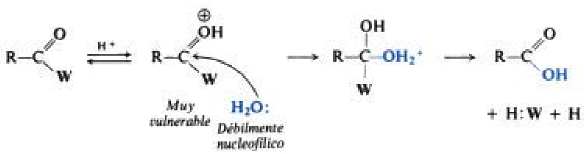
Es comprensible que los derivados de ácidos sean hidrolizados más rápidamente en solución ácida o básica que en neutra: las soluciones alcalinas proporcionan iones hidróxido que actúan como reactivos nucleofílicos poderosos; las ácidas, en cambio, permiten que se

una un ion hidrógeno al oxígeno carbonílico, por lo que la molécula queda más vulnerable al ataque del agua, que es un reactivo débilmente nucleofílico.

Hidrólisis alcalina



Hidrólisis ácida



24.5 Sustitución nucleofílica: alquilo *contra* acilo

Establecimos que la sustitución nucleofílica es más fácil en un carbono de acilo que en uno saturado. Así, en un ataque nucleofílico son más reactivos los cloruros de ácido que los de alquilo, las amidas resultan más reactivas que las aminas (RNH_2), y los ésteres, más reactivos que los éteres.



Reactividad en desplazamiento nucleofílico

Es evidente que es el grupo carbonilo el que hace los compuestos de acilo más reactivos que los de alquilo. El ataque nucleofílico (S_N2) sobre un carbono alquílico tetraédrico supone

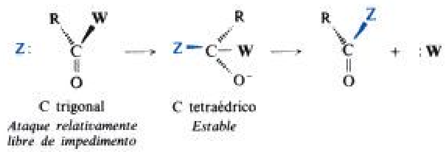
un estado de transición muy compacto que contiene carbono pentavalente; debe romperse un enlace para permitir la entrada del nucleófilo:

Sustitución nucleofílica del alquilo



El ataque nucleofílico sobre un compuesto de acilo plano supone un estado de transición relativamente libre de impedimento que conduce a un intermediario tetraédrico, que, de hecho, es un compuesto. Puesto que el grupo carbonilo es no saturado, la unión del

Sustitución nucleofílica del acilo



nucleófilo sólo requiere la ruptura del enlace π débil, con la ubicación de una carga negativa sobre un átomo bien dispuesto a aceptarla, o sea, oxígeno.

CLORUROS DE ACIDO

24.6 Preparación de cloruros de ácidos

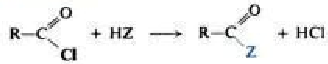
Los cloruros de ácidos se preparan con los ácidos correspondientes, haciéndoles reaccionar con cloruro de tionilo y tri o pentacloruro de fósforo, según se vio en la sección 23.15.

24.7 Reacciones de los cloruros de ácido

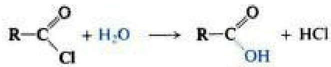
Como para otros derivados de ácidos, las reacciones típicas de los cloruros de ácido son las sustituciones nucleofílicas. El cloro es expulsado en forma de ion cloruro o de cloruro de hidrógeno, y su lugar lo ocupa algún otro grupo básico. Estas reacciones son mucho más rápidas que las correspondientes a los halogenuros de alquilo, debido a la presencia del grupo carbonilo. Los cloruros de ácido son los derivados más reactivos de los ácidos carboxílicos.

REACCIONES DE LOS CLORUROS DE ACIDO

1. **Conversión a ácidos y derivados.** Estudiada en la sección 24.8.



(a) Conversión a ácidos. Hidrólisis



Un ácido

Ejemplo:



Cloruro de benzoilo — Acido benzoico

(b) Conversión a amidas. Amonólisis



Una amida

Ejemplo:



Cloruro de benzoilo — Benzamida

(c) Conversión a ésteres. Alcohólisis



Un éster

Ejemplo:



Cloruro de benzoilo — Alcohol etílico — Benzoato de etilo

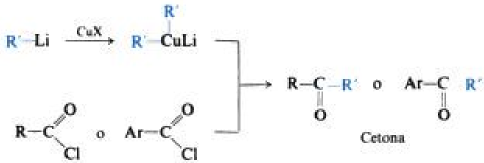
CONT.

CONT.

2. **Formación de cetonas. Acilación de Friedel-Crafts.** Estudiada en la sección 21.5.



3. **Formación de cetonas. Reacción con compuestos organocúpricos.** Estudiada en la sección 21.6.

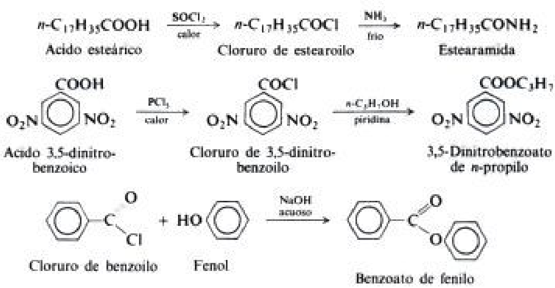


4. **Formación de aldehidos por reducción.** Estudiada en la sección 21.4.



24.8 Conversión de los cloruros de ácido a derivados de ácido

En laboratorio es más común preparar amidas y ésteres con cloruros de ácido que con los propios ácidos. Tanto la preparación del cloruro como sus reacciones con amoniaco y alcohol son reacciones rápidas y esencialmente irreversibles. Resulta más conveniente realizar estos dos pasos que efectuar una sola reacción lenta y reversible con el ácido. Ejemplos:



Los cloruros de ácidos aromáticos (ArCOCl) son considerablemente menos reactivos que los alifáticos. Con agua fría, por ejemplo, el cloruro de acetilo reacciona de manera casi explosiva, mientras el de benzoilo sólo reacciona lentamente. La reacción de cloruros de ácidos aromáticos con un alcohol o un fenol se lleva a cabo utilizando a menudo la técnica de **Schotten-Baumann**: el cloruro se añade en porciones (agitando vigorosamente) a una mezcla del compuesto hidroxilado y una base, por lo general hidróxido de sodio acuoso o piridina (una base orgánica, Sec. 35.11). La base no sólo sirve para neutralizar el cloruro de hidrógeno, que de otro modo se liberaría, sino también para catalizar la reacción. Particularmente, la piridina parece que convierte al cloruro de ácido en un agente acilante aún más poderoso.

ANHIDRIDOS DE ACIDO

24.9 Preparación de anhídridos de ácido

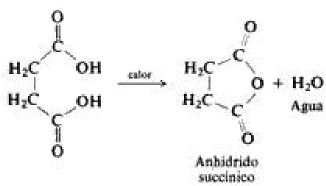
Sólo un anhídrido de ácido monocarboxílico es de uso común: el **anhídrido acético**, cuya importancia es enorme. Se prepara por la reacción del ácido acético con **cetena**, $CH_2{=}C{=}O$, que, a su vez, se obtiene por deshidratación del ácido acético a temperaturas elevadas.

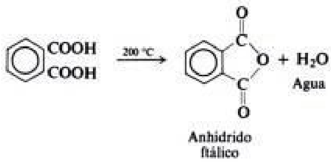
$$CH_3COOH \xrightarrow[700\ ^\circ C]{AlPO_4} H_2O + \underset{\text{Cetena}}{CH_2{=}C{=}O} \xrightarrow{CH_3COOH} \underset{\text{Anhidrido acético}}{(CH_3CO)_2O}$$

La cetena es un compuesto interesante y muy reactivo, que hemos mencionado como fuente de *metileno* (Sec. 12.16). En laboratorio se obtiene por pirólisis de acetona y se suele utilizar de inmediato.

$$CH_3COCH_3 \xrightarrow{700\text{-}750\ ^\circ C} CH_4 + \underset{\text{Cetena}}{CH_2{=}C{=}O}$$

En contraposición con los ácidos monocarboxílicos, ciertos ácidos *di*-carboxílicos generan anhídridos por simple calentamiento: se trata de aquellos que pueden formar anillos de cinco o seis átomos. Por ejemplo:





El tamaño del anillo es crucial: con ácido adípico, por ejemplo, la formación del anhídrido generaría un anillo de siete átomos, por lo que no tiene lugar; en cambio, se pierde dióxido de carbono para formar ciclopentanona, una cetona con un anillo de sólo cinco átomos.



24.10 Reacciones de los anhídridos de ácido

Los anhídridos dan las mismas reacciones que los cloruros de ácidos, pero algo más lentamente; los segundos generan una molécula de HCl, mientras los primeros dan una de ácido carboxílico.

Los compuestos que contienen el grupo acetilo se suelen preparar con anhídrido acético, que es barato, de fácil adquisición, menos volátil y más manejable que el cloruro de acetilo, aparte de no formar cloruro de hidrógeno corrosivo. Se le utiliza mucho en la industria para la esterificación de compuestos polihidroxilados, conocidos como *carbohidratos*, en especial la celulosa (Cap. 39).

REACCIONES DE LOS ANHIDRIDOS DE ACIDO

1. **Conversión a ácidos y derivados de ácido.** Estudiada en la sección 24.10.

$$(RCO)_2O + HZ \longrightarrow RCOZ + RCOOH$$

(a) **Conversión a ácidos. Hidrólisis**

Ejemplo:

$$\underset{\text{Anhídrido acético}}{(CH_3CO)_2O} + H_2O \longrightarrow \underset{\text{Acido acético}}{2CH_3COOH}$$

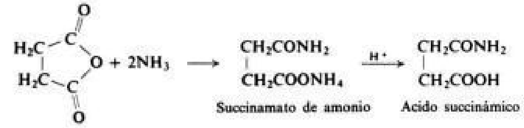
CONT.

CONT.

(b) Conversión a amidas. Amonólisis

Ejemplos:

$$\underset{\text{Anhídrido acético}}{(CH_3CO)_2O} + 2NH_3 \longrightarrow \underset{\text{Acetamida}}{CH_3CONH_2} + \underset{\text{Acetato de amonio}}{CH_3COO^-NH_4^+}$$

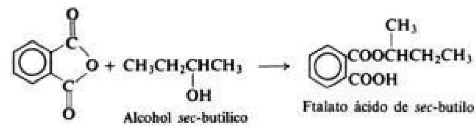


Anhídrido succínico

(c) Conversión a ésteres. Alcohólisis

Ejemplos:

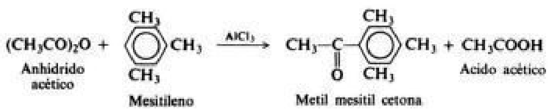
$$\underset{\text{Anhídrido acético}}{(CH_3CO)_2O} + CH_3OH \longrightarrow \underset{\substack{\text{Acetato de metilo}\\ \text{(Un éster)}}}{CH_3COOCH_3} + \underset{\text{Acido acético}}{CH_3COOH}$$

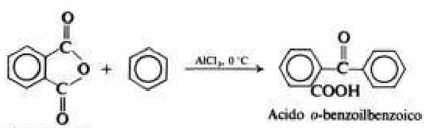


Anhídrido ftálico

2. **Formación de cetonas. Acilación de Friedel-Crafts.** Estudiada en la sección 21.5.

$$(RCO_2)O + ArH \xrightarrow[\text{u otro ácido de Lewis}]{AlCl_3} \underset{\text{Una cetona}}{R-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-Ar} + RCOOH$$





Anhídrido ftálico

En el producto acilado sólo aparece la «mitad» del anhídrido: la otra «mitad» forma un ácido carboxílico. Se observa que un anhídrido cíclico da exactamente las mismas reacciones que cualquier otro. Sin embargo, debido a que las dos «mitades» del anhídrido están unidas entre sí por enlaces carbono-carbono, el compuesto acilado y el ácido carboxílico generado deben formar parte de la misma molécula. Por tanto, se pueden utilizar anhídridos cíclicos para sintetizar compuestos que contienen el grupo acilo y el carboxilo: por ejemplo, compuestos que son a la vez ácidos y amidas, ácidos y ésteres, etc. Estas sustancias bifuncionales son de gran valor en otras preparaciones.

AMIDAS

24.11 Preparación de amidas

En laboratorio, las amidas se preparan por reacción entre amoniaco y cloruros o anhídridos de ácidos, si se dispone de estos últimos (Secs. 24.8 y 24.10). Industrialmente, se suelen preparar por calentamiento de las sales de amonio de ácidos carboxílicos.

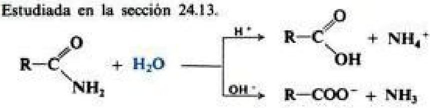
24.12 Reacciones de amidas

Al calentarse con ácidos o bases acuosas, una amida se hidroliza. Los productos son amoniaco y ácido carboxílico, aunque se obtienen uno u otro en forma de sal, y están determinados por la acidez o basicidad del medio.

Otra reacción importante, la degradación de amidas según Hofmann, será tratada más adelante (Secs. 26.12 y 32.2 a 32.5).

REACCIONES DE AMIDAS

1. **Hidrólisis**. Estudiada en la sección 24.13.



Ejemplos:



Benzamida — Acido benzoico

$$CH_3CH_2CH_2CONH_2 + NaOH + H_2O \longrightarrow CH_3CH_2CH_2COO^-Na^+ + NH_3$$

Butiramida — Butirato de sodio

2. **Conversión a imidas**. Estudiada en la sección 24.14.

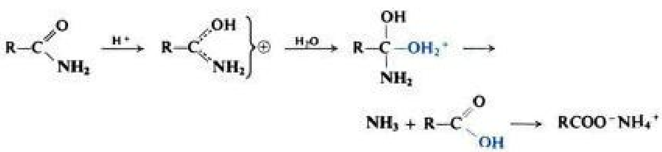
3. **Degradación de amidas según Hofmann**. Estudiada en las secciones 26.12 y 32.2 a 32.5.

$$R{-}CONH_2 \text{ o } Ar{-}CONH_2 \xrightarrow{OBr^-} R{-}NH_2 \text{ o } Ar{-}NH_2 + CO_3^{2-}$$

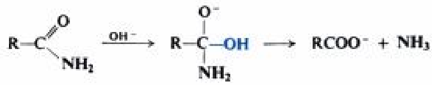
Amida — Amina 1°

24.13 Hidrólisis de amidas

La hidrólisis de amidas es una de las reacciones típicas de los derivados de ácidos carboxílicos. Implica sustitución nucleofílica, donde se reemplaza el grupo $-NH_2$ por $-OH$. En condiciones ácidas, la hidrólisis implica el ataque del agua sobre la amida protonada:

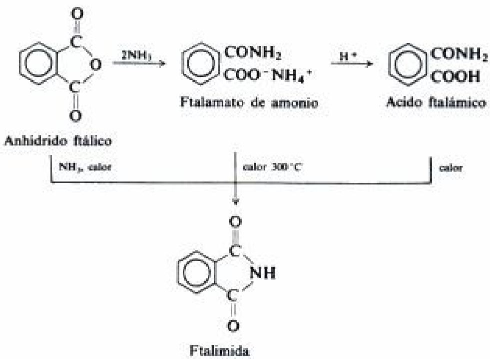


En condiciones alcalinas, la hidrólisis implica el ataque del ion hidróxido fuertemente nucleofílico sobre la amida:



24.14 Imidas

Al igual que otros anhídridos, los cíclicos reaccionan con amoniaco para dar amidas. En este caso, el producto contiene los grupos —$CONH_2$ y —COOH. Si se calienta esta amida-ácido, se pierde una molécula de agua, se forma un anillo y se obtiene una sustancia donde el nitrógeno está unido a dos grupos acilo: los compuestos de este tipo se denominan **imidas**. El anhidrido ftálico da *ácido ftalámico* y *ftalimida*:



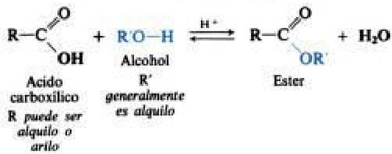
ESTERES

24.15 Preparación de ésteres

Los ésteres se preparan generalmente por la reacción de alcoholes o fenoles con ácidos y sus derivados. A continuación se indican los métodos más comunes.

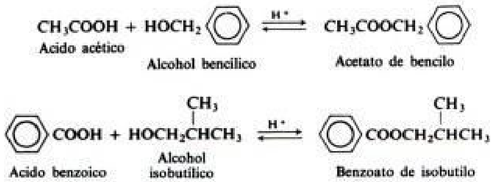
PREPARACION DE ESTERES

1. **Con ácidos.** Estudiada en las secciones 23.16 y 24.15.



Reactividad de R'OH:
1° > 2° (> 3°)

Ejemplos:

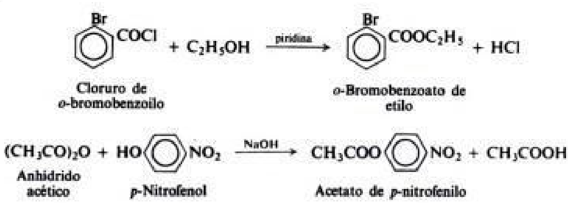


2. **Con cloruros o anhídridos de ácido.** Estudiada en las secciones 24.8 y 24.10.



$$(RCO)_2O + R'OH \;(\text{o ArOH}) \longrightarrow RCOOR' \;(\text{o RCOOAr}) + RCOOH$$

Ejemplos:



3. **Con ésteres. Transesterificación.** Estudiada en la sección 24.20.

Tabla 24.2 ESTERES DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Nombre	P.f., °C	P.e., °C	Nombre	P.f., °C	P.e., °C
Acetato de metilo	−98	57.5	Formiato de etilo	−80	54
Acetato de etilo	−84	77	Acetato de etilo	−84	77
Acetato de *n*-propilo	−92	102	Propionato de etilo	−74	99
Acetato de *n*-butilo	−77	126	*n*-Butirato de etilo	−93	121
Acetato de *n*-pentilo		148	*n*-Valerianato de etilo	−91	146
Acetato de isopentilo	−78	142	Estearato de etilo	34	215^{15}
Acetato de bencilo	−51	214	Fenilacetato de etilo		226
Acetato de fenilo		196	Benzoato de etilo	−35	213

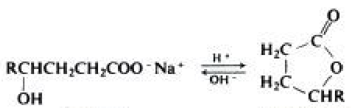
La reacción directa de alcoholes o fenoles con ácidos implica un equilibrio, que requiere un esfuerzo para llevarlo a la reacción completa, especialmente en el caso de fenoles (véase Sec. 23.16). En laboratorio es más común utilizar la reacción con un cloruro o anhídrido de ácido.

Hemos visto el efecto que tienen la estructura del alcohol y del ácido sobre la mayor o menor facilidad de esterificación (Sec. 23.16).

Como se mencionó anteriormente, la esterificación con cloruros de ácidos aromáticos, ArCOCl, se realiza a menudo en presencia de una base (técnica de Schotten-Baumann, Sec. 24.8).

Un hidroxiácido es a la vez ácido y alcohol. En los casos de un anillo de cinco o seis átomos, se produce una que un γ o δ-hidroxiácido pierde agua espontáneamente conocido como **lactona**. El tratamiento con base (de hecho, rápidamente el anillo lactónico para dar una sal de cadena carbohidratos nos encontraremos nuevamente con las

es posible la formación *intramolecular*, de modo generar un éster cíclico, hidrólisis de un éster) abre En nuestro análisis de (Sec. 38.8).



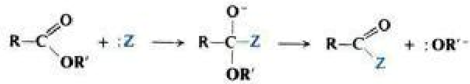
Sal de un γ-hidroxiácido — Una γ-lactona. *Un éster cíclico: anillo de cinco átomos*



Sal de un δ-hidroxiácido — Una δ-lactona. *Un éster cíclico: anillo de seis átomos*

24.16 Reacciones de ésteres

Los ésteres sufren la sustitución nucleofílica característica de los derivados de ácidos carboxílicos. El ataque ocurre en el carbono carbonílico deficiente en electrones, y da como resultado el reemplazo del grupo OR' por —OH, —OR'' o —NH_2:



$:Z = :OH^-,\ :OR''^-,\ :NH_3$

A veces, estas reacciones se efectúan en presencia de ácido. En estas reacciones catalizadas por ácido, H^+ se une al oxígeno carbonílico, por lo que el carbono correspondiente es aún susceptible al ataque nucleofílico.

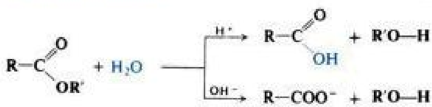


Catálisis ácida: *deja al carbono más susceptible a un ataque nucleofílico*

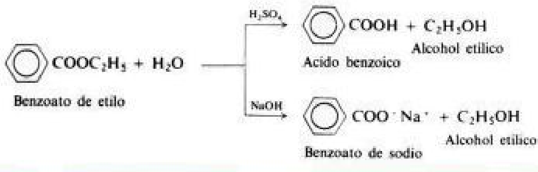
REACCIONES DE ESTERES

1. **Conversión a ácidos y derivados de ácidos**

   (a) **Conversión a ácidos. Hidrólisis.** Estudiadas en las secciones 24.17 y 24.18.



Ejemplo:



CONT.

— CONT. —

(b) **Conversión a amidas. Amonólisis.** Estudiada en la sección 24.19.



Ejemplo:

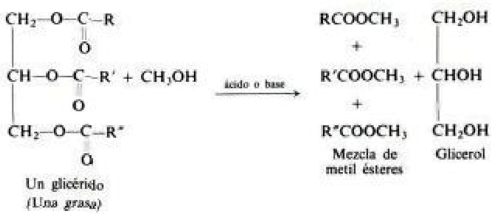
$$CH_3COOC_2H_5 + NH_3 \longrightarrow CH_3CONH_2 + C_2H_5OH$$

Acetato de etilo — Acetamida — Alcohol etílico

(c) **Conversión a ésteres. Transesterificación. Alcohólisis.** Estudiada en la sección 24.20.



Ejemplo:



2. **Reacción con reactivos de Grignard.** Estudiada en la sección 24.21.



Alcohol terciario

Ejemplo:



— CONT. —

CONT.

3. **Reducción a alcoholes.** Estudiada en la sección 24.22.

(a) **Hidrogenación catalítica. Hidrogenólisis**

$$\text{R—COOR'} + 2\text{H}_2 \xrightarrow[\substack{250\,^\circ\text{C} \\ 200\text{-}400 \text{ atm}}]{\text{CuO·CuCr}_2\text{O}_4} \text{R—CH}_2\text{OH} + \text{R'OH}$$

Alcohol 1

Ejemplo:



Trimetilacetato de etilo (2,2-Dimetilpropanoato de etilo) — Alcohol neopentílico (2,2-Dimetilpropanol) — Alcohol etílico

(b) **Reducción química**

$$4\text{R—COOR'} + 2\text{LiAlH}_4 \xrightarrow{\substack{\text{éter} \\ \text{anhidro}}} \left\{ \begin{array}{c} \text{LiAl(OCH}_2\text{R)}_4 \\ + \\ \text{LiAl(OR')}_4 \end{array} \right\} \xrightarrow{\text{H}^+} \left\{ \begin{array}{c} \text{R—CH}_2\text{OH} \\ + \\ \text{R'OH} \end{array} \right\}$$

Ejemplo:

$$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH=CH(CH}_2)_7\text{COOCH}_3 \xrightarrow{\text{LiAlH}_4} \xrightarrow{\text{H}^+} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH=CH(CH}_2)_7\text{CH}_2\text{OH}$$

Oleato de metilo (*cis*-9-octadecenoato de metilo) — Alcohol oleílico (*cis*-9-octadecen-1-ol)

4. **Reacción con carbaniones. Condensación de Claisen.** Estudiada en las secciones 25.11 y 25.12.



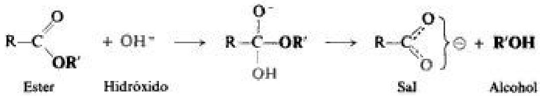
Un β-cetoéster

24.17 Hidrólisis alcalina de los ésteres

Cuando se le calienta con ácido o base acuosos, un éster carboxílico es hidrolizado al ácido correspondiente y a un alcohol o fenol. Entonces, si se trabaja en condiciones alcalinas, se obtiene el ácido en forma de una sal. El ácido puede liberarse por adición de ácido mineral.

Una base promueve la hidrólisis de ésteres porque proporciona el reactivo fuertemente nucleofílico OH^-. Esta reacción es irreversible esencialmente, puesto que un anión carboxila-

to estabilizado por resonancia (Sec. 23.13) demuestra poca tendencia a reaccionar con un alcohol.

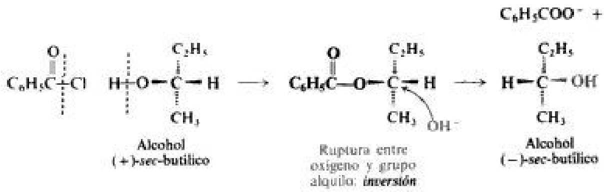


Observemos los diversos aspectos del mecanismo presentado y veamos la evidencia para cada uno.

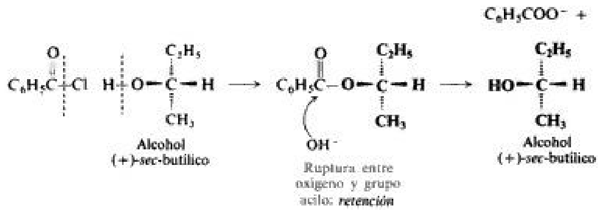
En primer lugar, tenemos el ataque del ion hidróxido sobre el éster. Esto concuerda con la **cinética**, que es de segundo orden, por depender la velocidad de la concentración de éster y de la del hidróxido.

Luego, el hidróxido ataca en el carbono carbonílico y desplaza al ion alcóxido; es decir, la reacción implica la ruptura del enlace entre el oxígeno y el grupo acilo, RCO⋮OR′. Para ello disponemos de dos líneas de evidencia, siendo la primera de ellas la **estereoquímica**.

A modo de ejemplo, consideremos la formación y posterior hidrólisis de un éster del alcohol *sec*-butílico ópticamente activo. La reacción de este último con cloruro de benzoilo sólo puede romper el enlace hidrógeno-oxígeno, por lo que no puede modificar la configuración en torno al centro quiral (véase Sec. 4.23). Si la hidrólisis de este éster significa la ruptura de la unión entre el oxígeno y el grupo *sec*-butilo, cabe esperar casi con certeza una inversión (o inversión más racemización, si la reacción procede por un mecanismo del tipo S_N1):



Por otra parte, si durante la hidrólisis queda intacto el enlace entre el oxígeno y el grupo *sec*-butilo, debería obtenerse alcohol *sec*-butílico de la misma configuración que la del material inicial:



Cuando el alcohol *sec*-butílico de rotación +13.8° se convirtió en el benzoato, y este se hidrolizó con álcali, se obtuvo alcohol *sec*-butílico de rotación +13.8°. Esta retención completa de la configuración es una indicación importante de que la ruptura de la unión ocurre entre el oxígeno y el grupo acilo.

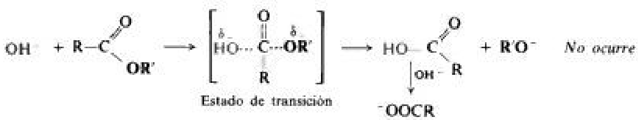
Estudios con trazadores han confirmado el tipo de ruptura que indica la estereoquímica. Al ser hidrolizado propionato de etilo marcado con ^{18}O en agua ordinaria con una base, se encontró que el etanol producido estaba enriquecido con ^{18}O, mientras que el ácido propiónico sólo contenía la cantidad ordinaria de ^{18}O:



El grupo alcohólico había retenido el oxígeno con el que estaba unido al éster; la ruptura había ocurrido entre el oxígeno y el grupo acilo.

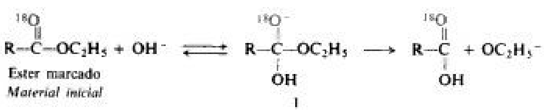
Estudios de muchas otras hidrólisis, tanto con métodos trazadores como con estereoquímicos, han revelado que la ruptura entre el oxígeno y el grupo acilo es la normal en el caso de los ésteres, lo que indica que el punto preferencial del ataque nucleofílico es el carbono carbonílico y no el alquílico. En vista de la mayor reactividad general del carbono carbonílico (Sec. 24.5), esto es, desde luego, lo que cabía esperar.

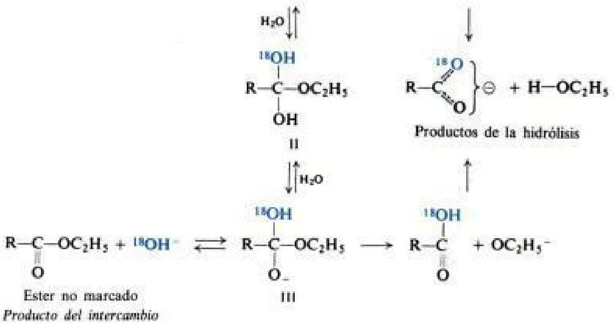
Finalmente, y en concordancia con el mecanismo, el ataque del ion hidróxido al carbono carbonílico no desplaza al ion alcóxido en un solo paso, sino en *dos*, con la formación intermedia de un compuesto tetraédrico. Estos mecanismos alternativos fueron considerados probables hasta 1950, año en que Myron Bender (Universidad Northwestern) publicó un excelente trabajo sobre **intercambio isotópico**.



Bender llevó a cabo la hidrólisis alcalina del benzoato de etilo marcado en el carbonilo, $C_6H_5C^{18}OOC_2H_5$, en agua ordinaria, y fijó su atención en el *reactivo* en vez del producto. Interrumpió la reacción en varios periodos, aisló el éster no consumido y analizó su contenido en ^{18}O. Encontró que en la solución alcalina el éster no sólo estaba sufriendo hidrólisis, sino también un *intercambio de su* ^{18}O *por el oxígeno ordinario del disolvente.*

El intercambio de oxígeno no concuerda con el mecanismo de una etapa, por lo que no ocurre; concuerda, sin embargo, con uno de dos pasos, en el que no sólo se forma el intermediario I, sino que parte se reconvierte en el material de partida, y parte se transforma en III (probablemente por intermedio de la especie neutra II), un intermediario equivalente a I, salvo por la ubicación de la marca. Si el proceso ocurre realmente así, entonces la «regresión» del intermediario III al «material inicial» da éster que ha perdido su ^{18}O.





El trabajo de Bender no *comprueba* el mecanismo que hemos desarrollado. Es concebible que el intercambio de oxígeno, y por consiguiente el intermediario tetraédrico, represente simplemente una vía ciega por la que se aventuran las moléculas de éster, pero sin conducir a la hidrólisis. Sin embargo, tal coincidencia es poco probable, particularmente por ciertas relaciones cinéticas entre el intercambio de oxígeno y la hidrólisis.

Experimentos similares indican la formación reversible de intermediarios tetraédricos en la hidrólisis de otros ésteres, amidas, anhídridos y cloruros de ácidos, que son la base del mecanismo general ilustrado para la sustitución nucleofílica sobre el acilo.

Los experimentos de intercambio también son el fundamento de nuestra apreciación de la importancia relativa de los dos pasos: las diferencias en la velocidad de la hidrólisis de derivados de ácidos dependen principalmente de la velocidad de formación de los intermediarios, y también de la fracción de éstos que continúa a producto. Como establecimos, la velocidad de reacción de formación del intermediario depende de factores electrónicos y estéricos: en el estado de transición se desarrolla una carga negativa y el carbono cambia de trigonal a tetraédrico.

Incluso en los casos donde no puede detectarse un intercambio de oxígeno, no podemos descartar la posibilidad de un intermediario; puede suceder que éste prosiga hasta productos

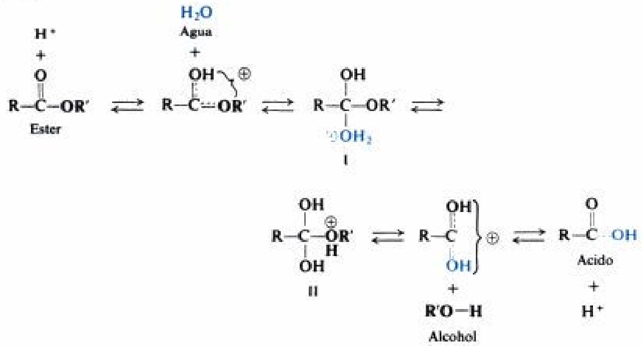
24.18 Hidrólisis ácida de los ésteres

No son sólo las bases las que promueven la hidrólisis de ésteres, también lo hacen los ácidos. La hidrólisis ácida es reversible, como ya sabemos (Sec. 23.16),

$$R{-}C(=O){-}OR' + H_2O \underset{H^+}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} R{-}C(=O){-}OH + R'O{-}H$$

por lo que el mecanismo de la hidrólisis es también el de la esterificación, pero considerado en el sentido opuesto. Toda evidencia para una de las reacciones debe ser válida para ambas.

El mecanismo para la hidrólisis ácida y la esterificación está contenido en los equilibrios siguientes:



Un ácido mineral acelera ambos procesos protonando el oxígeno carbonílico, con lo que el carbono del grupo resulta más susceptible al ataque nucleofílico (Sec. 24.4). En la hidrólisis, el nucleófilo es una molécula de agua, mientras el grupo saliente es un alcohol; en la esterificación, en cambio, se invierten exactamente los papeles.

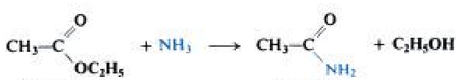
Como en la hidrólisis alcalina, aquí también hay casi con certeza un intermediario tetraédrico o, quizá, varios. Se requiere más de un intermediario, debido, entre otras cosas, a la naturaleza reversible de la reacción. Considerando sólo la hidrólisis, es *probable* la formación del intermediario II, puesto que permite la separación de la molécula débilmente

básica de alcohol, en lugar del ion alcóxido fuertemente básico; considerando la esterificación, en cambio, resulta que II ciertamente *debe* estar implicado, dado que es el producto del ataque del alcohol sobre el ácido protonado.

La evidencia para este mecanismo es la misma que para la hidrólisis alcalina. Se ha comprobado la posición de la ruptura, RCO⫶OR' y RCO⫶OH, por medio de estudios con ^{18}O, tanto para la hidrólisis como para la esterificación. La existencia de los intermediarios tetraédricos ha sido demostrada por el intercambio de ^{18}O entre el oxígeno carbonílico del éster y el disolvente, como se hizo en el proceso alcalino.

24.19 Amonólisis de los ésteres

El tratamiento de un éster con amoniaco, generalmente en solución de alcohol etílico, da la amida. Esta reacción involucra un ataque nucleofílico mediante una base, el amoniaco, sobre el carbono deficiente en electrones; el grupo alcoxi, $-OR'$, se reemplaza por $-NH_2$. Por ejemplo:



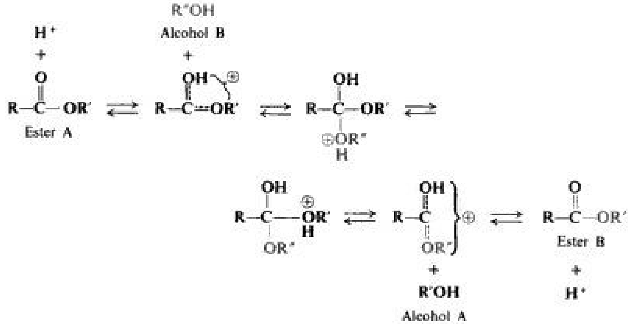
Acetato de etilo — Acetamida

24.20 Transesterificación

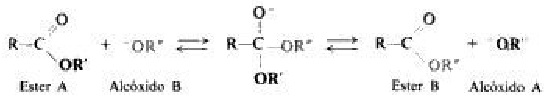
Un alcohol actúa como reactivo nucleofílico en la esterificación de un ácido; en la hidrólisis de un éster, un reactivo nucleofílico desplaza a un alcohol. Si se tiene esto presente, no es de sorprender que un alcohol pueda desplazar a otro de un éster. Esta *alcohólisis* (escisión mediante un alcohol) de un éster se denomina **transesterificación**.



La transesterificación es catalizada por ácidos (H_2SO_4 o HCl seco) o bases (generalmente un ion alcóxido). Los mecanismos de estas dos reacciones son análogos a los ya estudiados. Así, para la transesterificación ácida, tenemos:



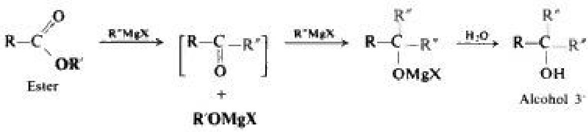
Para la transesterificación catalizada por bases:



La transesterificación es una reacción de equilibrio. Para desplazarlo hacia la derecha, es necesario utilizar un gran exceso del alcohol cuyo éster queremos, o bien eliminar uno de los productos de la mezcla reaccionante. Este último enfoque es preferible siempre que sea aplicable; de esta manera puede llevarse la reacción hasta la conversión total.

24.21 Reacción de los ésteres con los reactivos de Grignard

La reacción de ésteres carboxílicos con compuestos de Grignard es un método excelente para preparar alcoholes terciarios. Al igual que con aldehídos y cetonas (Sec. 21.10), el grupo alquilo o arilo nucleofílico (básico) del reactivo de Grignard se une al carbono carbonílico deficiente en electrones. La expulsión del alcóxido generaría una cetona, que en casos especiales puede aislarse efectivamente. Sin embargo, sabemos que las cetonas reaccionan fácilmente con compuestos de Grignard para generar alcoholes terciarios (Sec. 17.15). En el caso expuesto, se obtienen productos que corresponden a la adición del reactivo de Grignard a dicha cetona:



Dos de los tres grupos unidos al carbono con el grupo hidroxilo del alcohol provienen del reactivo de Grignard, por lo que deben ser idénticos; evidentemente, esto limita el número de alcoholes que pueden prepararse por este método. No obstante, en los casos donde es aplicable, se prefiere este método al de la reacción de una cetona, debido a que los ésteres son generalmente más accesibles.

24.22 Reducción de ésteres

Como muchos compuestos orgánicos, los ésteres pueden reducirse de dos maneras: (a) por hidrogenación catalítica, empleando hidrógeno molecular, o (b) por reducción química. En los dos casos se escinde el éster para dar un alcohol primario correspondiente a la parte ácida del éster (además del alcohol o fenol del cual derivaba originalmente el éster).

$$\underset{\text{Ester}}{R{-}COOR'} \xrightarrow{\text{reducción}} \underset{\text{Alcohol 1°}}{R{-}CH_2OH} + R'OH$$

La **hidrogenólisis** (escisión con hidrógeno) de un éster requiere condiciones más severas que la hidrogenación simple (adición de hidrógeno) de un doble enlace carbono-carbono. Se necesitan presiones y temperaturas elevadas: el catalizador de mayor uso es una mezcla de óxidos denominada *cromito de cobre*, de composición aproximada $CuO{\cdot}CuCr_2O_4$. Por ejemplo:

$$\underset{\substack{\text{Laurato de metilo}\\ \text{(Dodecanoato de metilo)}}}{CH_3(CH_2)_{10}COOCH_3} \xrightarrow[\text{150 °C, 330 atm}]{H_2,\ CuO\cdot CuCr_2O_4} \underset{\substack{\text{Alcohol laurílico}\\ \text{(1-Dodecanol)}}}{CH_3(CH_2)_{10}CH_2OH} + CH_3OH$$

La **reducción química** se hace con sodio metálico en alcohol o, más comúnmente, con hidruro de litio y aluminio. Por ejemplo:

$$\underset{\substack{\text{Palmitato de etilo}\\ \text{(Hexadecanoato de etilo)}}}{CH_3(CH_2)_{14}COOC_2H_5} \xrightarrow{LiAlH_4} \xrightarrow{H^+} \underset{\text{1-Hexadecanol}}{CH_3(CH_2)_{14}CH_2OH}$$

24.23 Derivados funcionales del ácido carbónico

Una parte importante de la química de los derivados funcionales del ácido carbónico ya es conocida por el estudio de los ácidos carboxílicos. Al ocuparnos de alguno de estos compuestos, el primer paso es el reconocimiento de su relación con el ácido original. Puesto que el ácido carbónico es bifuncional, cada uno de sus derivados también contiene dos grupos funcionales, que pueden ser iguales o diferentes; por ejemplo:

$[HO-C(=O)-OH]$	$Cl-C(=O)-Cl$	$H_2N-C(=O)-NH_2$	$C_2H_5O-C(=O)-OC_2H_5$
Acido carbónico *Acido*	Fosgeno (Cloruro de carbonilo) *Cloruro de ácido*	Urea (Carbamida) *Amida*	Carbonato de dietilo *Ester*

$C_2H_5O-C(=O)-Cl$	$H_2N-C\equiv N$	$H_2N-C(=O)-OC_2H_5$
Clorocarbonato de etilo *Ester-cloruro de ácido*	Cianamida *Amida-nitrilo*	Uretano (Carbamato de etilo) *Ester-amida*

Por conveniencia, utilizamos estas relaciones funcionales con el ácido carbónico. Muchos de estos compuestos podrían considerarse también como derivados de otros ácidos, lo que, de hecho, se hace a menudo, según indican los nombres de los ejemplos siguientes:

$[H_2N-C(=O)-OH]$	$H_2N-C(=O)-NH_2$	$H_2N-C(=O)-OC_2H_5$
Acido carbámico *Acido*	Carbamida *Amida*	Carbamato de etilo *Ester*

$[HO-C\equiv N]$	$H_2N-C\equiv N$
Acido ciánico *Acido*	Cianamida *Amida*

Un derivado del ácido carbónico con un grupo —OH suele ser inestable, descomponiéndose a dióxido de carbono. Por ejemplo:

$$[HO-C(=O)-OH] \longrightarrow CO_2 + H_2O$$

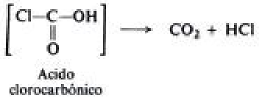
Acido carbónico

$$[RO-C(=O)-OH] \longrightarrow CO_2 + ROH$$

Carbonato ácido de alquilo

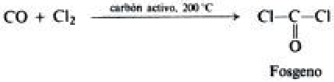
$$[H_2N-C(=O)-OH] \longrightarrow CO_2 + NH_3$$

Acido carbámico

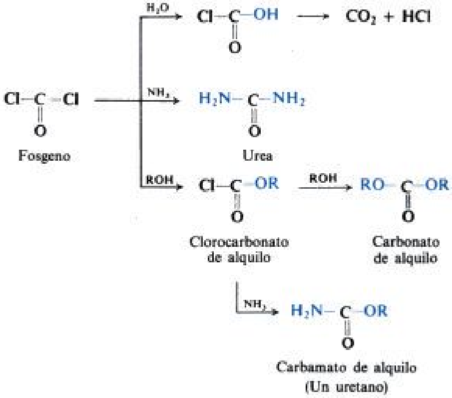


La mayoría de los derivados del ácido carbónico se preparan a partir de alguno de los tres compuestos de fácil adquisición comercial: fosgeno, urea o cianamida.

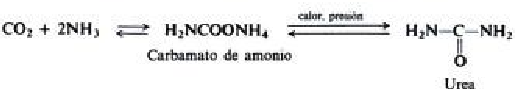
El **fosgeno**, $COCl_2$, gas sumamente tóxico, es manufacturado por reacción entre monóxido de carbono y cloro.



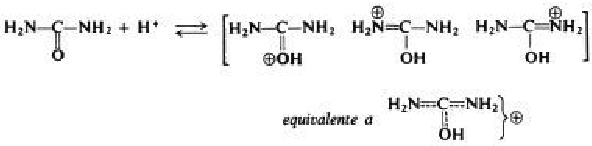
Da las reacciones típicas de un cloruro de ácido:



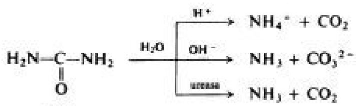
La **urea**, H_2NCONH_2, el principal producto nitrogenado final del metabolismo proteínico, se excreta con la orina. Este producto se sintetiza a gran escala para utilizarlo como fertilizante y materia prima en la manufactura de plásticos de urea-formaldehído y fármacos.



La urea es débilmente básica y forma sales con ácidos fuertes. Se atribuye su mayor basicidad, en comparación con las amidas ordinarias, a una estabilización del catión por resonancia:



La urea se hidroliza en presencia de ácidos, bases o la enzima *ureasa* (puede aislarse a partir de ciertas habichuelas; muchas bacterias, como *Micrococcus ureae*, la generan).

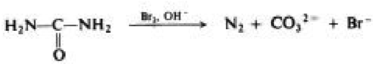


Urea

La urea reacciona con ácido nitroso para dar dióxido de carbono y nitrógeno, y es un método útil para destruir excesos de este ácido en diazotaciones (Sec. 27.12).



Los hipohalogenitos convierten la urea en nitrógeno y carbonato.

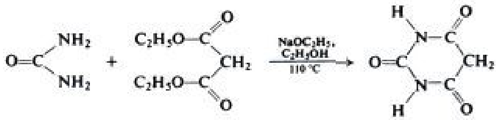


El tratamiento de la urea con cloruros o anhidridos de ácidos de **ureidos**, de los cuales los cíclicos son de importancia especial, sobre todo los que resultan de la reacción con ésteres



Acetilurea
Un ureido

malónicos; éstos se conocen como **barbituratos** y son hipnóticos (somníferos) importantes. Por ejemplo:



Urea Malonato de etilo Acido barbitúrico (Malonilurea)

La **cianamida**, $H_2N{-}C{\equiv}N$, se obtiene en la forma de su sal cálcica, por reacción a temperatura elevada entre carburo de calcio y nitrógeno. Esta reacción es importante como método de fijación de nitrógeno; la cianamida de calcio se emplea como abono, ya que libera amoniaco por la acción del agua.

$$CaC_2 + N_2 \xrightarrow{1000\ °C} CaNCN + C$$

Carburo Cianamida

24.24 Análisis de los derivados de ácidos carboxílicos. Equivalente de saponificación

Los derivados de ácidos carboxílicos se reconocen por su hidrólisis, en condiciones más o menos severas, para dar ácidos carboxílicos. El *tipo* de derivado funcional lo indican los otros productos de la hidrólisis.

La identificación o comprobación de la estructura de un derivado de ácido implica la identificación o prueba de estructura del ácido carboxílico que se forma por hidrólisis (Sección 23.21). En el caso de un éster, también se identifica el alcohol que se obtiene (Sec. 18.9). (En el caso de una amida sustituida, Sec. 27.7, se identifica la amida obtenida, Sec. 27.20.)

Si se hidroliza un éster con una cantidad conocida de base (puesta en exceso), puede determinarse la cantidad de base consumida y utilizarla para establecer el **equivalente de saponificación**: el peso equivalente del éster, que es similar al equivalente de neutralización de un ácido (véase Sec. 23.21).

$$\underset{\text{un equivalente}}{RCOOR'} + \underset{\text{un equivalente}}{OH^-} \longrightarrow RCOO^- + R'OH$$

24.25 Análisis espectroscópico de los derivados de ácidos carboxílicos

Infrarrojo. El espectro infrarrojo de un compuesto de acilo presenta la banda intensa próxima a los 1700 cm^{-1} que asociamos con el alargamiento del C═O (véase Fig. 24.2).

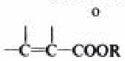
La frecuencia precisa depende de la familia a la que pertenece el compuesto (véase Tabla 24.3) y de la estructura exacta de un miembro de una familia determinada. Para ésteres, por ejemplo:

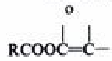
Tabla 24.3 ABSORCIÓN INFRARROJA EN COMPUESTOS OXIGENADOS

Compuesto	O—H	C—O	C═O
Alcoholes	3200–3600 cm^{-1}	1000–1200 cm^{-1}	—
Fenoles	3200–3600	1140–1230	—
Eteres alifáticos	—	1060–1150	—
Eteres aromáticos	—	1200–1275 1020–1075	—
Aldehidos, cetonas	—	—	1675–1725 cm^{-1}
Acidos carboxílicos	2500–3000	1250	1680–1725
Esteres	—	1050–1300 *(dos bandas)*	1715–1740
Cloruros de ácidos	—	—	1750–1810
Amidas ($RCONH_2$)	(N—H 3050–3550)	—	1650–1690

Alargamiento C=O, *intenso*

RCOOR 1740 cm^{-1} ArCOOR 1715–1730 cm^{-1} RCOOAr 1770 cm^{-1}





Los ésteres se distinguen de los ácidos por la ausencia de la banda del O—H, y de las cetonas, por presentar dos bandas intensas de alargamiento del C—O en la región de 1050-1300 cm^{-1}; la ubicación exacta de estas bandas también depende de la estructura del éster.

Aparte de la banda carbonílica, las amidas presentan absorción en la región de 3050-3550 cm^{-1} debida al alargamiento del N—H (el número de bandas y su ubicación dependen del grado de asociación por puentes de hidrógeno), y absorción debida a la flexión N—H en la región de 1600-1640 cm^{-1}.

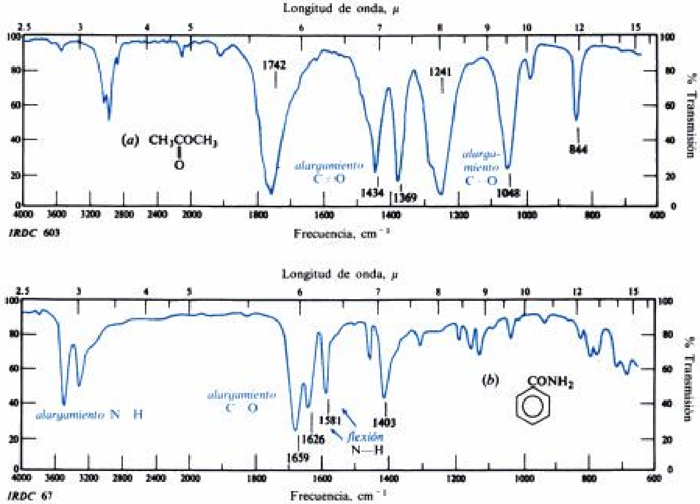


Fig. 24.2 Espectros infrarrojos de (*a*) acetato de metilo, y (*b*) benzamida.

RMN. Los protones de la parte alquílica de un éster ($RCOOCH_2R'$) absorben en un campo más bajo que los protones de la parte de acilo (RCH_2COOR'), como se observa en la tabla 16.4 (Sec. 16.8).

La absorción de los protones —CO—NH de una amida aparece en el intervalo de δ 5-8, muy típicamente como un pico ancho y bajo.

RMC. El carbono carbonílico de estos derivados funcionales absorbe en el intervalo δ 150-180, en la misma región que los ácidos carboxílicos.

PROBLEMAS

1. Indique las estructuras y nombres de:
(a) nueve ésteres isómeros de fórmula $C_5H_{10}O_2$
(b) seis ésteres isómeros de fórmula $C_8H_8O_2$
(c) tres ésteres metílicos de fórmula $C_7H_{12}O_4$

2. Escriba ecuaciones balanceadas y nombre todos los productos orgánicos para la reacción (de haberla) del cloruro de *n*-butirilo con:
(a) H_2O
(b) alcohol isopropílico
(c) *p*-nitrofenol
(d) amoniaco
(e) tolueno, $AlCl_3$
(f) nitrobenceno, $AlCl_3$
(g) $NaHCO_3$(ac)
(h) $AgNO_3$ alcohólico
(i) CH_3NH_2
(j) $(CH_3)_2NH$
(k) $(CH_3)_3N$
(l) $C_6H_5NH_2$
(m) $(C_6H_5)_2CuLi$
(h) C_6H_5MgBr
[Verifique sus respuestas de (i) hasta (l) en Sec. 27.7.]

3. Responda al problema 2, partes (a) hasta (l), para el anhidrido acético.

4. Escriba ecuaciones para la reacción (de haberlas) del anhidrido succínico con:
(a) NaOH acuoso, caliente
(b) amoniaco acuoso
(c) amoniaco acuoso, luego HCl diluido, frío
(d) amoniaco acuoso, luego calor fuerte
(e) alcohol bencílico
(f) tolueno, $AlCl_3$, calor

5. Escriba ecuaciones balanceadas y nombre todos los productos orgánicos para la reacción (de haberla) de la fenilacetamida con: (a) HCl(ac), caliente; (b) NaOH(ac), caliente.

6. Responda al problema 5 para fenilacetonitrilo.

7. Escriba ecuaciones balanceadas y nombre todos los productos orgánicos para la reacción (de haberla) del *n*-butirato de metilo con:
(a) H_2SO_4 acuoso, caliente
(b) KOH(ac), caliente
(c) alcohol isopropílico + H_2SO_4
(d) alcohol bencílico + $C_6H_5CH_2ONa$
(e) amoniaco
(f) bromuro de fenilmagnesio
(g) bromuro de isobutilmagnesio
(h) $LiAlH_4$, luego ácido

8. Desarrolle la síntesis para cada uno de los siguientes compuestos marcados, empleando $H_2{}^{18}O$ como fuente de ^{18}O.

(a) $C_6H_5-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-{}^{18}OCH_3$ (b) $C_6H_5-\overset{\overset{\displaystyle {}^{18}O}{\|}}{C}-OCH_3$ (c) $C_6H_5-\overset{\overset{\displaystyle {}^{18}O}{\|}}{C}-{}^{18}OCH_3$

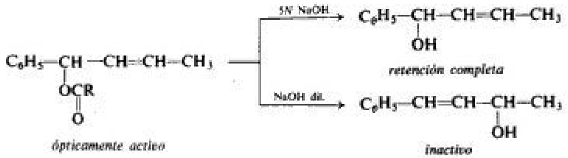
Prediga el producto que se obtiene en cada caso por hidrólisis alcalina en H_2O ordinaria.

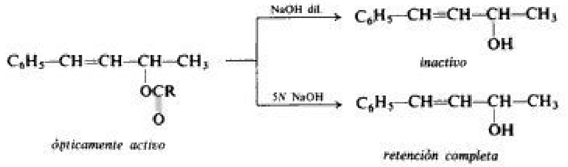
9. Desarrolle la síntesis para cada uno de los siguientes compuestos marcados, usando $^{14}CO_2$ o $^{14}CH_3OH$ y $H_2{}^{18}O$ como fuentes de átomos «rotulados».
(a) $CH_3CH_2{}^{14}COCH_3$
(b) $CH_3CH_2CO^{14}CH_3$
(c) $CH_3{}^{14}CH_2COCH_3$
(d) $^{14}CH_3CH_2COCH_3$
(e) $C_6H_5{}^{14}CH_2CH_3$
(f) $C_6H_5CH_2{}^{14}CH_3$
(g) $CH_3CH_2C^{18}OCH_3$

10. Prediga el producto de la reacción de γ-butirolactona con (a) amoniaco, (b) $LiAlH_4$, (c) $C_2H_5OH + H_2SO_4$.

11. Cuando se trató alcohol *sec*-butílico, de rotación +13.8°, con cloruro de tosilo y se hizo reaccionar el tosilato resultante con benzoato de sodio, se obtuvo benzoato de *sec*-butilo. La hidrólisis alcalina de este éster dio alcohol *sec*-butílico de rotación −13.4°. ¿En qué paso debió producirse la inversión? ¿Cómo se explica?

12. Explique las observaciones siguientes.





13. Se cree que un compuesto desconocido es alguno de los siguientes, que hierven con pocos grados de diferencia entre sí. Describa cómo procedería para determinar cuál de las posibilidades realmente corresponde a la sustancia desconocida. Use ensayos químicos sencillos donde sea posible; en caso necesario, emplee métodos químicos más elaborados, como hidrogenación cuantitativa, escisión, equivalente de neutralización o de saponificación, etc. Utilice cualquier tabla de constantes físicas necesaria.

acetato de bencilo — benzoato de isopropilo — *o*-toluato de metilo — *p*-toluato de metilo
benzoato de etilo — fenilacetato de metilo — *m*-toluato de metilo

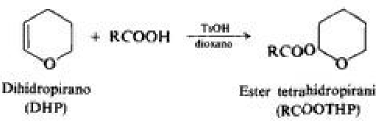
14. Describa ensayos químicos que sirvan para diferenciar:

(a) ácido propiónico y acetato de metilo
(b) cloruro de *n*-butirilo y cloruro de *n*-butilo
(c) *p*-nitrobenzamida y *p*-nitrobenzoato de etilo
(d) triestearato de glicerilo y trioleato de glicerilo
(e) benzonitrilo y nitrobenceno
(f) anhidrido acético y alcohol *n*-butílico
(g) monopalmitato de glicerilo y tripalmitato de glicerilo
(h) benzoato de amonio y benzamida
(i) ácido *p*-bromobenzoico y bromuro de benzoílo

Describa exactamente lo que *haría* y *observaría*.

15. Describa cómo separaría las siguientes mezclas por medios químicos, recuperando cada componente en forma razonablemente pura: (a) benzoato de etilo y ácido benzoico; (b) *n*-valeronitrilo y ácido *n*-valeriánico; (c) benzoato de amonio y benzamida. Descríbase exactamente qué haría y observaría.

16. A menudo se ocultan grupos carboxilo por reacción con dihidropirano (Sec. 19.9), que genera ésteres estables frente a bases, pero que se hidrolizan rápidamente con ácidos acuosos diluidos. Explique con detalle la formación de estos ésteres y su hidrólisis fácil.



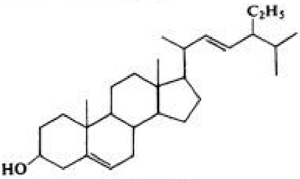
17. Al tratar 2,4-pentanodiona con KCN y ácido acético, seguido de hidrólisis, se obtienen dos productos, A y B, ambos ácidos dicarboxílicos de fórmula $C_7H_{12}O_6$. El producto A, se funde a 98 °C. Al ser calentado, B da primero un ácido lactónico ($C_7H_{10}O_5$, p.f. 90 °C) y, finalmente, una dilactona ($C_7H_8O_4$, p.f. 105 °C). (a) ¿Qué estructura debe tener B para formar con facilidad una mono y una dilactona? (b) ¿Cuál es la estructura de A? (*Indicación*: Use modelos.)

18. Durante muchos años se sintetizaron ésteres mediante la reacción de carboxilatos de sodio con halogenuros de alquilo, aunque el método no era particularmente bueno. Recientemente, sin embargo, se descubrió que una modificación sencilla del procedimiento experimental aumenta enormemente los rendimientos. ¿Puede sugerir cuál pudo haber sido este cambio?

19. Escriba las estructuras de los compuestos C hasta O (incluyendo configuraciones donde sea pertinente).

(a) urea (H_2NCONH_2) + NaOH diluido, caliente ⟶ C + NH_3
(b) fosgeno ($COCl_2$) + 1 mol C_2H_5OH, luego NH_3 ⟶ D ($C_3H_7O_2N$)
(c) bromobenceno + Mg, éter ⟶ E (C_6H_5MgBr)
E + óxido de etileno, seguido por H^+ ⟶ F ($C_8H_{10}O$)
F + PBr_3 ⟶ G (C_8H_9Br)
G + NaCN ⟶ H (C_9H_9N)
H + H_2SO_4, H_2O, calor ⟶ I ($C_9H_{10}O_2$)
I + $SOCl_2$ ⟶ J (C_9H_9OCl)
J + HF anhidro ⟶ K (C_9H_8O)
K + H_2, catalizador ⟶ L ($C_9H_{10}O$)
L + H_2SO_4, calor ⟶ M (C_9H_8)
(d) *trans*-2-metilciclohexanol + cloruro de acetilo ⟶ N
N + NaOH acuoso + calor ⟶ O + acetato de sodio

20. La *progesterona* es una hormona, secretada por el cuerpo lúteo, que está implicada en el control del embarazo. En parte, su estructura fue establecida por la siguiente síntesis que comienza con el esteroide *estigmasterol*, obtenido del aceite de soja.



Estigmasterol

estigmasterol ($C_{29}H_{48}O$) + $(CH_3CO)_2O$ ⟶ P ($C_{31}H_{50}O_2$)
P + Br_2 ⟶ Q ($C_{31}H_{50}O_2Br_2$)
Q + O_3, luego Ag_2O ⟶ R ($C_{24}H_{36}O_4Br_2$)
R + Zn/CH_3COOH ⟶ S ($C_{24}H_{36}O_4$)
S + C_2H_5OH, H^+ ⟶ T ($C_{26}H_{40}O_4$)
T + C_6H_5MgBr, luego H_2O ⟶ U ($C_{36}H_{46}O_3$)
U + ácido, calor ⟶ V ($C_{36}H_{44}O_2$)
V + Br_2; luego CrO_3, H^+ ⟶ W ($C_{23}H_{34}O_3Br_2$)
W + Zn/CH_3COOH ⟶ X ($C_{23}H_{34}O_3$)
X + H_2O, H^+, calor ⟶ Y ($C_{21}H_{32}O_2$), *pregnenolona*
Y + Br_2; luego CrO_3, H^+ ⟶ Z ($C_{21}H_{30}O_2Br_2$)
Z + Zn/CH_3COOH ⟶ *progesterona* ($C_{21}H_{30}O_2$)

(a) Dé estructuras para la progesterona y los intermediarios P-Z.

(b) La progesterona presenta absorción intensa en el ultravioleta cercano: $\lambda_{máx}$ 240 nm, $\varepsilon_{máx}$ 17 600. Con estos antecedentes, ¿cuál es la estructura de la progesterona?

21. Basándose en las siguientes pruebas, asigne estructuras a: (a) los compuestos AA a DD, isómeros de fórmula $C_3H_8O_2$; (b) compuestos EE a MM, isómeros de fórmula $C_3H_6O_2$. [*Observación*: Las α-hidroxi cetonas, —CHOH—CO—, dan pruebas positivas con el reactivo de Tollens y con las soluciones de Fehling y Benedict (Sec. 23.6), pero pruebas de Schiff negativas.]

	NaHCO₃	*Anhídrido acético*	*Tollens*	*Schiff*	*HIO₄*
(a) AA	–	$C_7H_{12}O_4$	–	–	–
BB	–	$C_7H_{12}O_4$	–	–	+
CC	–	$C_5H_{10}O_3$	–	–	–
DD	–	–	–[1]	–[1]	–
(b) EE	–	$C_5H_8O_3$	+	+	+
FF	–	$C_5H_8O_3$	+	–	+
GG	–	$C_5H_8O_3$	+	+	–
HH	CO_2	–	–	–	–
II	–[2]	–	+	–	–
JJ	–	–	–	–	–
KK	–	$C_7H_{10}O_4$	–	–	+
LL	–	–	–[1]	–[1]	–[1]
MM	–	$C_5H_8O_3$	–	–	–[1]

[1] Después de un tratamiento con ácido diluido, la solución da una prueba positiva.
[2] Después de un tratamiento con NaOH, la solución da una prueba positiva del yodoformo.

22. El ácido 2,5-dimetil-1,1-ciclopentanodicarboxílico se puede preparar como mezcla de dos sustancias ópticamente inactivas NN y OO, de propiedades físicas diferentes. Cuando se calienta cada una, y luego la mezcla de reacción se cristaliza fraccionadamente, NN da un solo producto PP, de fórmula $C_8H_{14}O_2$, y OO da dos productos, QQ y RR, de fórmula $C_8H_{14}O_2$.

(a) Escriba fórmulas estereoquímicas para NN, OO, PP, QQ y RR. (b) Describa otro método por el cual podrían asignarse configuraciones a NN y OO.

23. (a) La (−)-*eritrosa*, $C_4H_8O_4$, da pruebas de Tollens y Benedict (Sec. 38.6), y se oxida con agua de bromo para dar un ácido ópticamente activo, $C_4H_8O_5$. El tratamiento con anhídrido acético da $C_{10}H_{14}O_7$. La eritrosa consume tres moles de HIO_4 y da tres moles de ácido fórmico y uno de formaldehído. La oxidación de la eritrosa con ácido nítrico genera un compuesto *ópticamente inactivo*, de fórmula $C_4H_6O_6$.

La (−)-*treosa*, un isómero de la eritrosa, presenta un comportamiento químico similar, salvo que la oxidación con ácido nítrico da una sustancia ópticamente activa de fórmula $C_4H_6O_6$.

¿Qué estructura, o estructuras, son factibles para la (−)-eritrosa, considerando los antecedentes presentados? ¿Para la (−)-treosa?

(b) Cuando se trata R-gliceraldehído, $CH_2OHCHOHCHO$, con cianuro, y se hidroliza el producto resultante, se generan dos ácidos monocarboxílicos (véase Problema 11, Cap. 21). Estos ácidos son idénticos a los que se obtienen por oxidación con agua de bromo de la (−)-treosa y la (−)-eritrosa.

Asígnese una sola estructura a la (−)-eritrosa y a la (−)-treosa.

24. A temperatura ambiente, la *N,N*-dimetilacetamida produce, en el espectro RMN protónica, tres singuletes agudos de igual área. Al elevar la temperatura, dos de los picos (pero no el tercero) se ensanchan y, finalmente, a 110 °C forman un singulete agudo. (a) ¿Cómo se explica esto? ¿Qué indica con respecto a la estructura de la amida? (b) ¿Qué se espera observar en el espectro RMC a temperatura ambiente? ¿A 110 °C?

25. ¿Cuál de los siguientes compuestos podría dar origen a cada uno de los espectros infrarrojos de la figura 24.3 (a continuación)?

acetato de etilo
acrilato de etilo ($CH_2{=}CHCOOC_2H_5$)
ácido isobutírico
ácido metacrílico [$CH_2{=}C(CH_3)COOH$]
metacrilamida [$CH_2{=}C(CH_3)CONH_2$]
fenilacetamida

26. Escriba una estructura, o estructuras, concordante con cada uno de los espectros RMN de la figura 24.4.

27. Escriba una estructura, o estructuras, concordante con el espectro RMN protónica de la figura 24.5.

28. Escriba una estructura, o estructuras, concordante con cada uno de los espectros RMC de la figura 24.6.

29. Dé una estructura, o estructuras, concordante con cada uno de los espectros RMC de la figura 24.7.

30. Escriba las estructuras de los compuestos SS, TT y UU basándose en sus espectros infrarrojo (Fig. 24.8) y RMN protónica (Fig. 24.9).

31. Dé la estructura del compuesto VV basándose en sus espectros infrarrojo, RMC y RMN protónica de la figura 24.10.

32. Escriba una estructura, o estructuras, concordante con cada uno de los espectros RMN de la figura 24.11.

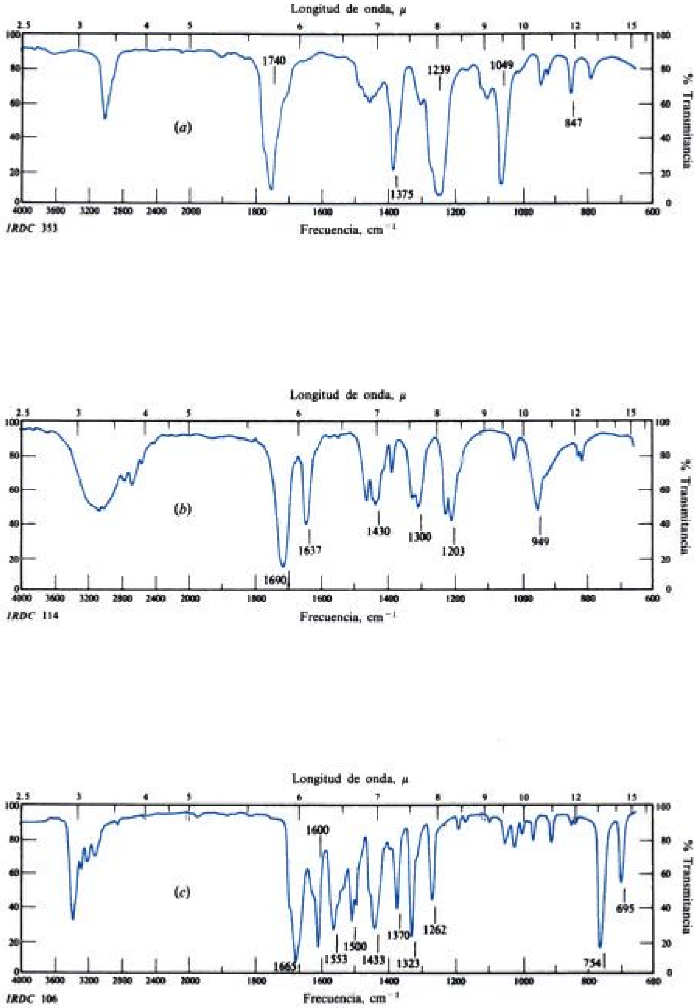


Fig. 24.3 Espectros infrarrojos para el problema 25.

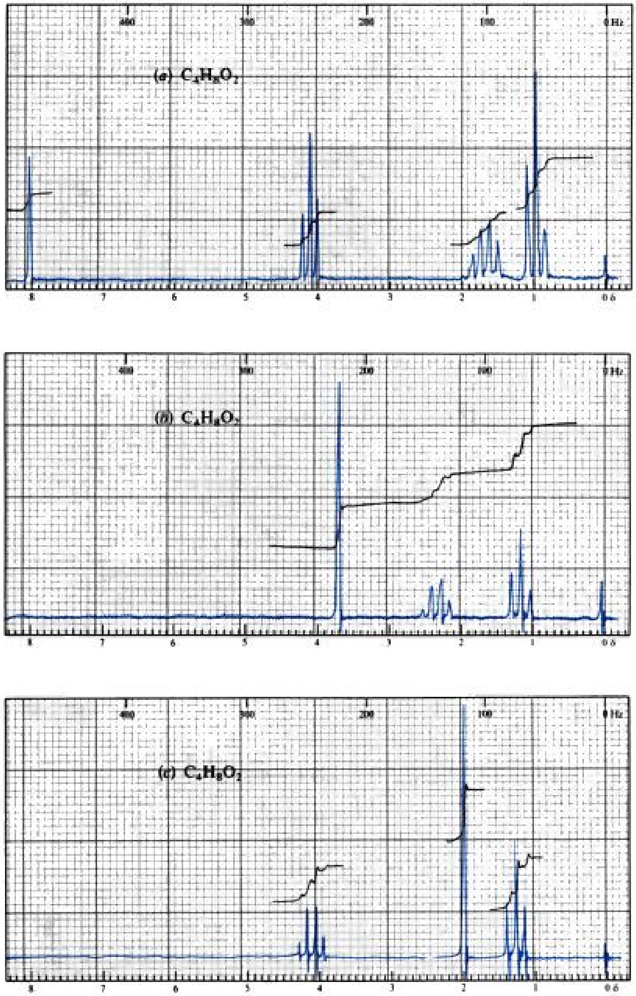


Fig. 24.4 Espectros RMN protónica para el problema 26.

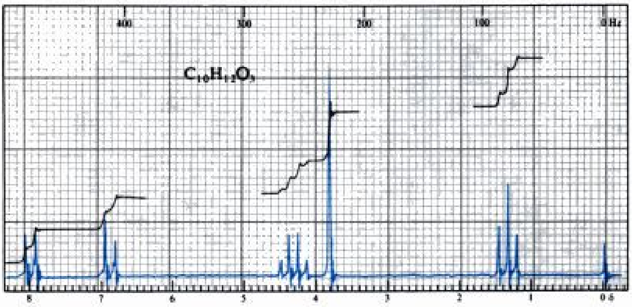
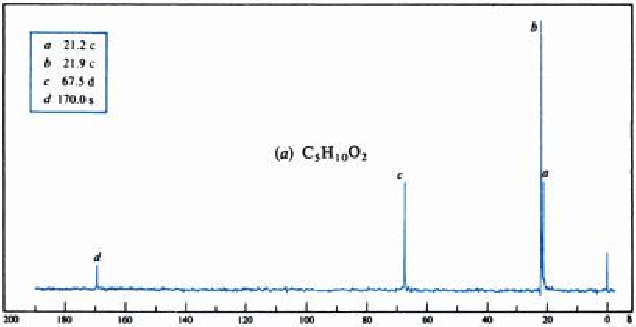


Fig. 24.5 Espectro RMN protónica para el problema 27.



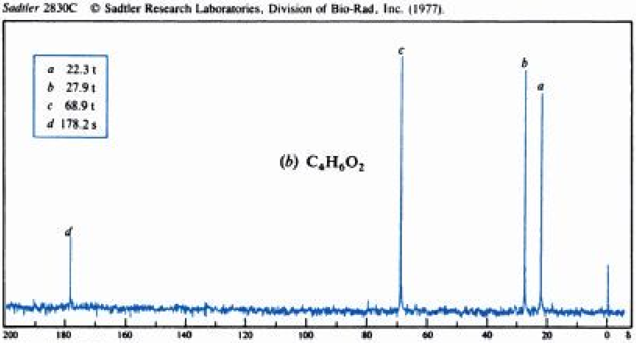


Fig. 24.6 Espectros RMC para el problema 28.

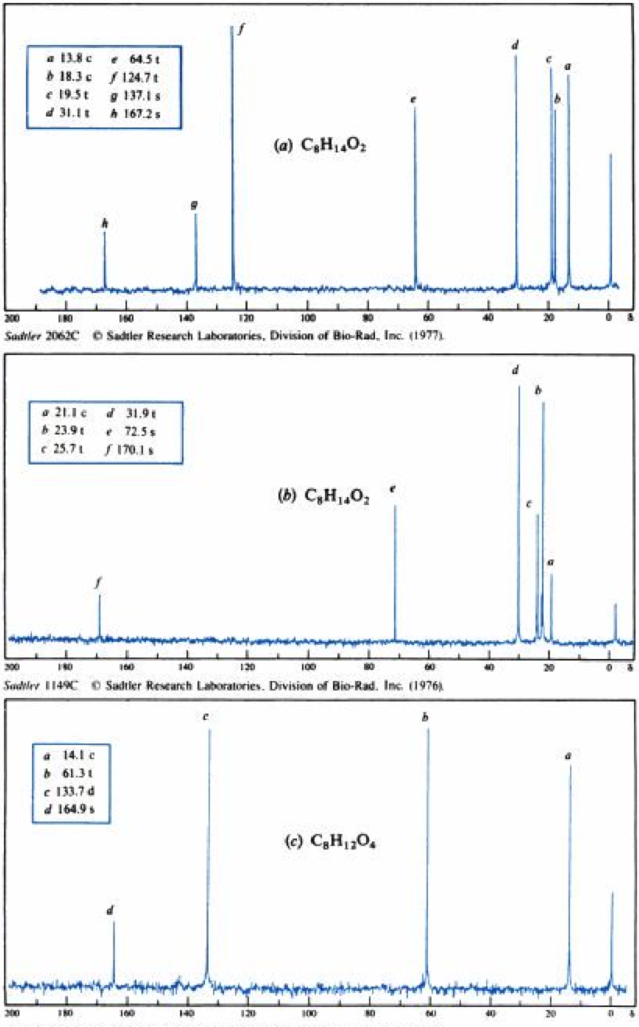
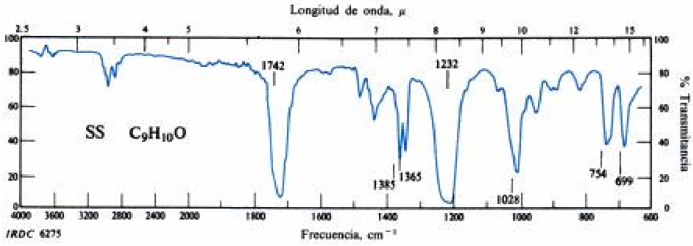
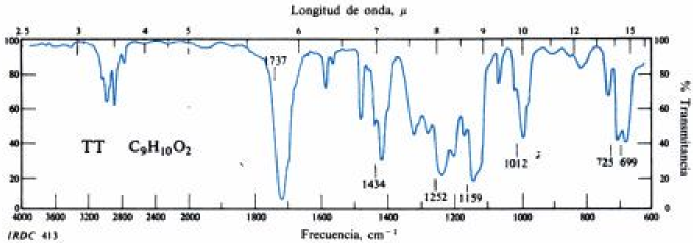


Fig. 24.7 Espectros RMC para el problema 29.





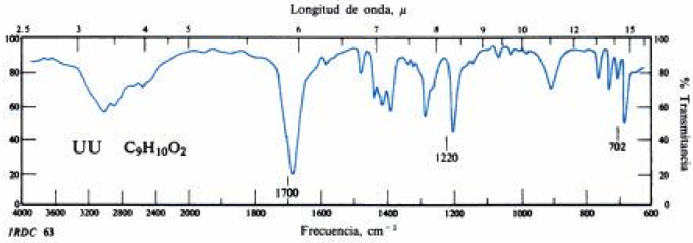


Fig. 24.8 Espectros infrarrojos para el problema 30.

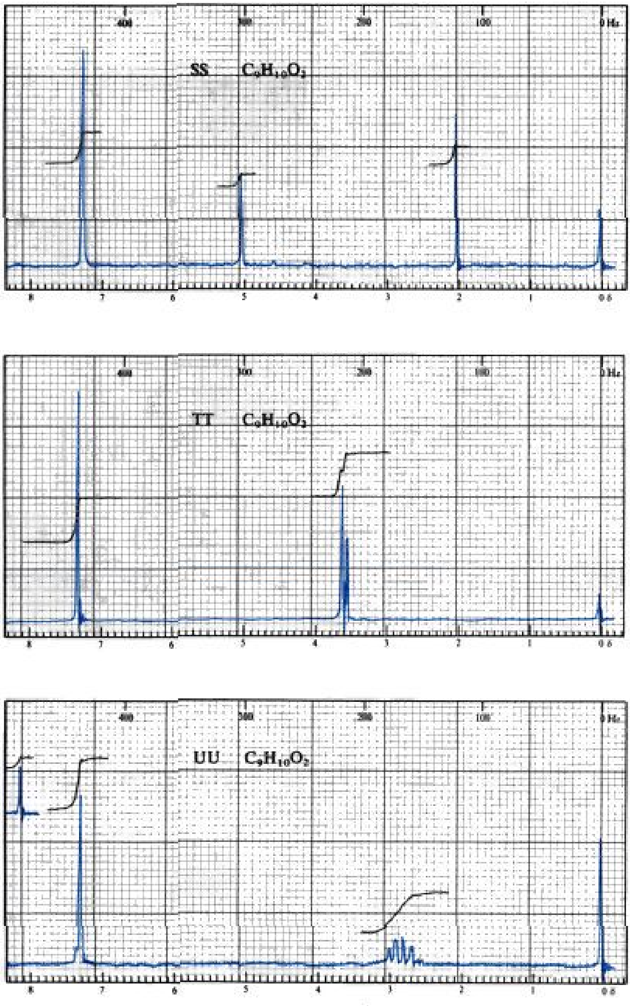


Fig. 24.9 Espectros RMN protónica para el problema 30.

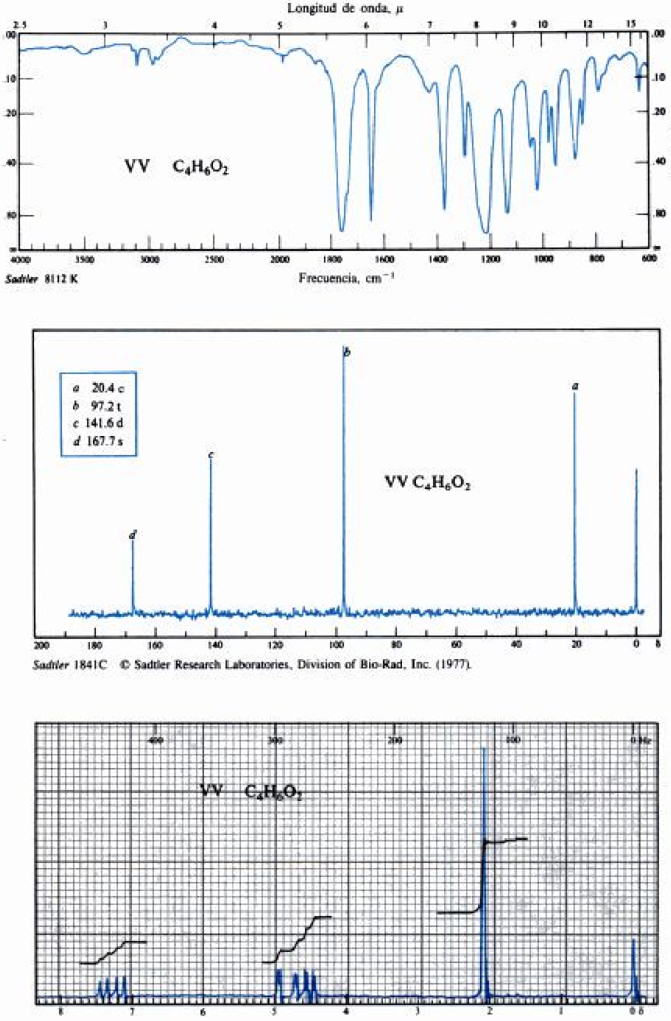


Fig. 24.10 Espectros infrarrojo, RMC y RMN protónica para el problema 31.

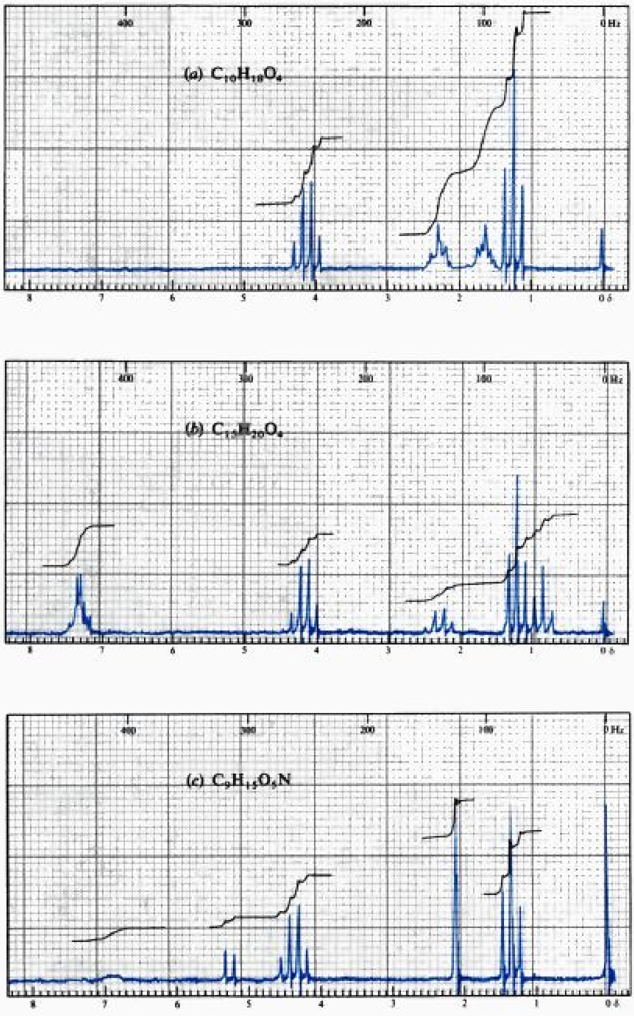


Fig. 24.11 Espectros RMN para el problema 32.

25

Carbaniones I

Condensaciones aldólicas y de Claisen

25.1 Acidez de los hidrógenos α

En la presentación de aldehidos y cetonas, vimos que el grupo carbonílico determina en gran medida la química de dichas sustancias. En aquella ocasión tratamos en parte cómo sucede aquello: el grupo carbonilo proporciona un sitio donde puede realizarse una adición nucleofílica. Ahora estamos en condiciones de entender otro aspecto: la influencia del carbonilo en la acidez de los átomos de hidrógeno unidos al carbono α, y cómo al hacer eso se origina todo un conjunto de reacciones químicas.

La ionización de un hidrógeno α,



I

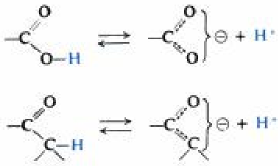
genera un carbanión I que es un híbrido de resonancia de dos estructuras, II y III,



II III I

resonancia que sólo es posible por la participación del grupo carbonílico. Tal resonancia es *imposible* para carbaniones resultantes de la ionización de hidrógenos β, γ, etc., de compuestos carbonílicos saturados.

Por consiguiente, el grupo carbonilo afecta a la acidez de los hidrógenos α de la misma forma que a la acidez de ácidos carboxílicos, ayudando a acomodar la carga negativa del anión.

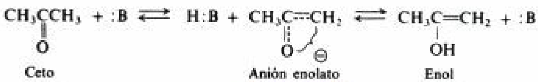


I

La resonancia en I implica estructuras (II y III) de estabilidades bastante diferentes, y es mucho menos importante que la que involucra estructuras equivalentes en un ion carboxílico. Comparados con el hidrógeno de un grupo —COOH, los átomos de hidrógeno α de un aldehído o de una cetona son muy débilmente ácidos; el aspecto importante es que son considerablemente más ácidos que los hidrógenos en cualquier otra parte de la molécula, y son suficientemente ácidos como para generar concentraciones *significativas*, aunque muy bajas, de carbaniones.

Denominamos *carbanión* a I, porque es la base conjugada de un *carboácido*, esto es, un ácido que pierde su protón de un carbono. La estabilidad que da su importancia a estos iones se debe, sin embargo, al hecho de que la mayor parte de la carga *no* se sitúa en el carbono, sino en el oxígeno.

Un carbanión como éste, estabilizado por un grupo carbonilo adyacente, se denomina a menudo *anión enolato*, debido a que, formalmente, el anión es la base conjugada no sólo de la forma *cetónica* del compuesto carbonílico, sino también de la *enólica* (Sec. 11.10). Por ejemplo:



Ceto	Anión enolato	Enol
Acido	*Base conjugada*	*Acido*

Anteriormente habíamos visto (Sec. 21.7) que la susceptibilidad al ataque nucleofílico del grupo carbonilo se debe a que el oxígeno puede acomodar la carga negativa desarrollada como resultado del ataque,



precisamente la misma propiedad del oxígeno que origina la acidez de los hidrógenos α. Partimos de dos propiedades químicas de compuestos carbonílicos aparentemente sin relación y las llevamos a un origen común. Esto es una indicación de la sencillez básica de la aparentemente confusa química orgánica.

25.2 Reacciones que implican carbaniones

El grupo carbonilo también se presenta en compuestos que no son aldehídos ni cetonas —ésteres, por ejemplo—, y donde se encuentra, confiere acidez a los hidrógenos α, ayudando a la formación de carbaniones. Sin embargo, dado que estos hidrógenos α son sólo débilmente ácidos, los carbaniones resultantes son muy básicos y extremadamente reactivos. En sus reacciones se comportan como es de suponer, como *nucleófilos*, y como tales pueden atacar a un carbono para formar enlaces entre dos de ellos. *Desde el punto de vista de la síntesis, la acentuación de la acidez por grupos carbonílicos es quizás el efecto estructural más importante de la química orgánica.*

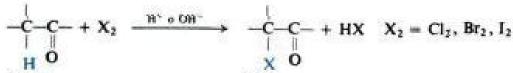
En primer lugar estudiaremos el comportamiento de cetonas en relación con los halógenos, para conocer la evidencia de la evidencia real de carbaniones; al mismo tiempo, veremos un ejemplo elegante de la aplicación de la cinética, la estereoquímica y los trazadores isotópicos en la comprensión de mecanismos de reacción. Además, veremos algo del papel que desempeña la tautomería ceto-enólica en la química de compuestos carbonílicos.

Luego estudiaremos reacciones donde el grupo carbonilo cumple sus *dos* funciones: la *condensación aldólica*, en la que el carbanión generado de una molécula de aldehído o cetona se adiciona, como nucleófilo, al carbonilo de una segunda molécula, y la *condensación de Claisen*, en la que el carbanión generado de una molécula de éster ataca al carbonilo de una segunda molécula, dando como resultado una sustitución acílica.

No obstante, también sabemos que los nucleófilos no sólo pueden atacar a un carbono carbonílico, sino también al carbono de halogenuros de alquilo y compuestos relacionados con ellos, para efectuar una sustitución nucleofílica alifática (Cap. 5). Los carbaniones también pueden hacerlo en las *síntesis malónica* y *acetoacética* (Cap. 30). Más adelante, en la *adición de Michael* (Sec. 31.7), encontraremos carbaniones que sufren, al igual que otros nucleófilos, una adición nucleofílica conjugada a compuestos carbonílicos α,β-no saturados (Cap. 31).

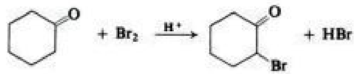
REACCIONES QUE IMPLICAN CARBANIONES

1. Halogenación de cetonas. Estudiada en las secciones 25.3 y 25.4.

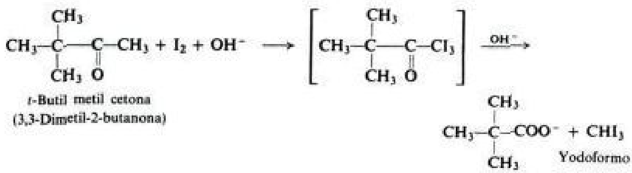


Cetona — α-Halo cetona

Ejemplos:



Ciclohexanona — 2-Bromociclohexanona



t-Butil metil cetona (3,3-Dimetil-2-butanona) — Yodoformo — Ion trimetilacetato

2. Adición nucleofílica a compuestos carbonílicos

(a) Condensación aldólica. Estudiada en las secciones 25.5 a 25.8.



Un aldol (Un compuesto β-hidroxicarbonílico)

Ejemplos:



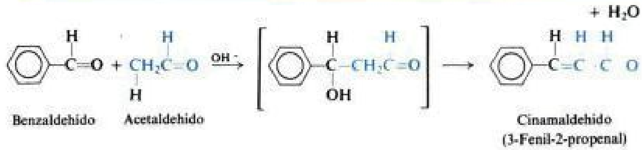
Acetaldehido *2 moles* — Acetaldol (3-Hidroxibutanal) — Crotonaldehido (2-Butenal)

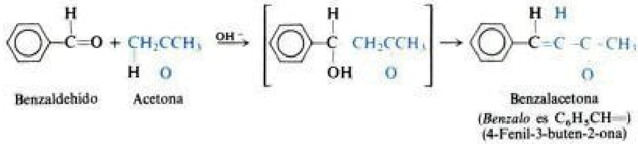


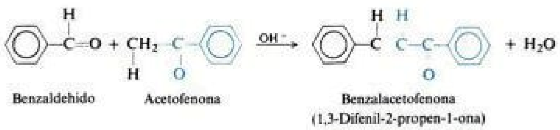
Acetona *2 moles* — Diacetona-alcohol — Oxido de mesitilo (4-Metil-3-penten-2-ona)

CONT.

CONT.







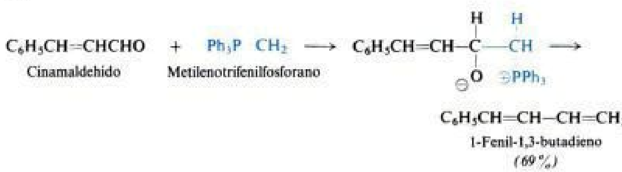
(b) Reacciones relacionadas con la condensación aldólica. Estudiada en la sección 25.9.

(c) Adición de reactivos de Grignard. Estudiada en la sección 21.10.

(d) Reacción de Wittig. Estudiada en la sección 25.10.



Ejemplos:





CONT.

CONT.

3. **Sustitución nucleofílica del acilo**

   (a) **Condensación de Claisen.** Estudiada en las secciones 25.11 y 25.12.

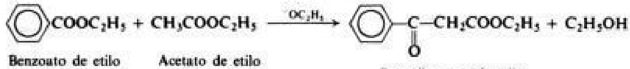


Un β-cetoéster

Ejemplos:



Acetato de etilo *2 moles* — Acetoacetato de etilo



Benzoato de etilo — Acetato de etilo — Benzoilacetato de etilo

   (b) **Acilación de compuestos organocúpricos.** Estudiada en la sección 21.6.

4. **Sustitución nucleofílica alifática**

   (a) **Acoplamiento de halogenuros de alquilo con compuestos organometálicos.** Estudiado en la sección 3.17.

   (b) **Síntesis de acetiluros.** Estudiada en la sección 11.13.

   (c) **Alquilación de los ésteres malónico y acetoacético.** Estudiada en las secciones 30.2 y 30.3.

5. **Adición a compuestos carbonílicos α,β-no saturados. Adición de Michael.** Estudiada en la sección 31.7.

25.3 Halogenación de cetonas promovida por bases

La acetona reacciona con bromo para formar bromoacetona; la reacción es acelerada por la presencia de bases (por ejemplo, ion hidróxido, ion acetato, etc.). El estudio cinético indica

$$\underset{\text{Acetona}}{CH_3COCH_3} + Br_2 + :B \longrightarrow \underset{\text{Bromoacetona}}{CH_3COCH_2Br} + Br^- + H:B$$

que la velocidad de reacción depende de la concentración de la acetona, [acetona], y de la base [:B], pero es *independiente de la concentración del bromo*:

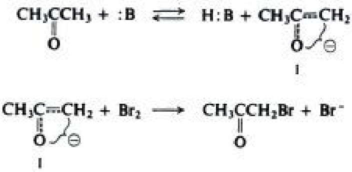
$$\text{velocidad} = k\,[\text{acetona}][:B]$$

Anteriormente (Sec. 5.16) tuvimos una situación similar, y de una forma general sabemos lo que esto significa: si la velocidad de reacción no depende de $[Br_2]$, sólo puede significar que la reacción *cuya velocidad estamos determinando* no implica al bromo.

La cinética concuerda muy bien con el mecanismo siguiente: la base quita lentamente un protón (paso 1) a la acetona para formar el carbanión I, que luego reacciona rápidamente con bromo (paso 2) para generar bromoacetona. El paso (1), es decir, la generación del carbanión, es el determinante de la velocidad, debido a que determina la velocidad de toda la secuencia de reacciones. Con la misma velocidad con que se generan los carbaniones, son consumidos por las moléculas de bromo.

(1) **Lenta:** *determinante de la velocidad*

(2) **Rápida**



Esta interpretación está bien confirmada por la cinética de la yodación. En este caso, también la velocidad de reacción depende de [acetona] y [:B], pero no de $[I_2]$. Además, y esto es lo más significativo, la bromación y la yodación *proceden con velocidad idéntica* para determinados [acetona] y [:B]. Esto quiere decir que, en la expresión

$$\text{velocidad} = k\,[\text{acetona}][:\text{B}],$$

el valor *k* es el mismo, cualquiera que sea el halógeno implicado. Es evidente que *debe* ser así, de acuerdo con el mecanismo propuesto, ya que en ambos casos se trata de la constante de velocidad para la misma reacción, la separación de un protón de la cetona.

El estudio de la bromación de la acetona, realizado por A. Lapworth (Universidad de Manchester) en 1904, demostró por primera vez que la cinética se podía utilizar para revelar el mecanismo de una reacción orgánica. Desde entonces, el mecanismo del carbanión ha sido confirmado no sólo por el trabajo de la yodación, sino también por estudios estereoquímicos y de intercambio isotópico.

25.4 Halogenación de cetonas catalizada por ácidos. Enolización

Al igual que las bases, los ácidos también aceleran la halogenación de cetonas. Sin embargo, los ácidos no se consumen, por lo que podemos argumentar que la halogenación es una *catálisis* ácida (en contraposición con la halogenación *promovida* por bases). Aunque estrictamente esta reacción no forma parte de la química de los carbaniones, quizá sea éste el mejor lugar para estudiarla, ya que presenta un paralelismo notable en todos los aspectos con la reacción promovida por bases recién presentada.

$$\underset{\text{Acetona}}{CH_3COCH_3} + Br_2 \xrightarrow{\text{ácido}} \underset{\text{Bromoacetona}}{CH_3COCH_2Br} + HBr$$

También en este caso la cinética demuestra que la velocidad de halogenación es independiente de la concentración de halógeno, pero dependiente de la concentración de cetona y, esta vez, de la del ácido. Aquí encontramos una identidad notable para las constantes de velocidad de reacciones aparentemente diferentes: para la bromación y yodación de la acetona y para el intercambio de sus hidrógenos por deuterio, además de para la yodación y la racemización de la *sec*-butil fenil cetona.

Por otra parte, la interpretación es esencialmente la misma que la tratada antes: *precediendo* al paso que implica la halogenación hay una reacción determinante de la velocidad que no sólo puede conducir a la halogenación, sino también a la racemización e intercambio de hidrógeno.

En este caso, la reacción que determina la velocidad es la formación del *enol*, que se realiza en dos etapas: protonación rápida y reversible (paso 1) del oxígeno carbonílico, seguida por la pérdida lenta de un hidrógeno α (paso 2).

(1) $$CH_3{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}CH_3 + H{:}B \rightleftharpoons CH_3{-}\underset{\underset{{}_{+}OH}{\|}}{C}{-}CH_3 + {:}B$$ Rápida

(2) $$CH_3{-}\underset{\underset{{}_{+}OH}{\|}}{C}{-}CH_3 + {:}B \longrightarrow \underset{\text{Enol}}{CH_3{-}\underset{\underset{OH}{|}}{C}{=}CH_2} + H{:}B$$ Lenta

(3) $$\underset{\displaystyle OH}{CH_3-\overset{|}{C}=CH_2} + X_2 \longrightarrow \underset{\displaystyle {}^{+}OH}{CH_3-\overset{\|}{C}-CH_2X} + X^-$$ Rápida

I

(4) $$\underset{\displaystyle {}^{+}OH}{CH_3-\overset{\|}{C}-CH_2X} + :B \rightleftarrows \underset{\displaystyle O}{CH_3-\overset{\|}{C}-CH_2X} + H:B$$ Rápida

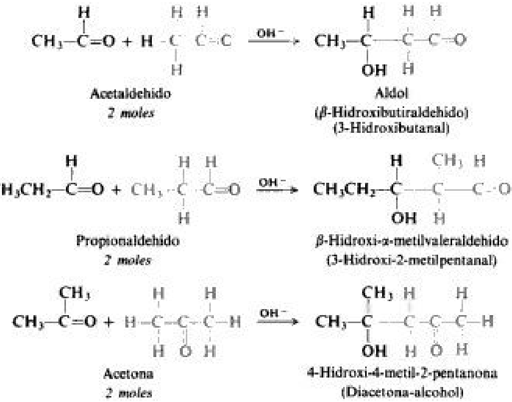
Una vez formado, el enol reacciona rápidamente con halógeno (paso 3). Sería de suponer que el enol no saturado experimentara adición; y de hecho la reacción comienza como si fuera a suceder precisamente eso: un halógeno positivo se une para formar un catión. Como es usual (Sec. 8.12), la unión se efectúa de modo que resulte el catión más estable.

El ion formado en este caso, I, es muy estable, pues en realidad casi no es un «carbocatión», ya que la carga la puede absorber el oxígeno y mantener igualmente un octeto de electrones. De hecho, el ion es una cetona protonada: la pérdida de un protón da el producto, la bromoacetona.

Al decir que esta reacción está «catalizada por ácidos», puede parecer extraño que el paso (2) determinante de la velocidad sea realmente el mismo que en la reacción promovida por bases: la separación de un hidrógeno α por una base —en este caso por la base conjugada del ácido catalizador—. Efectivamente, lo que observamos aquí debe ser cierto siempre: una reacción que en realidad es *catalizada* por ácidos o bases es catalizada *tanto por un ácido como por una base*. En nuestro caso, la transferencia del protón del ácido H:B al oxígeno carbonílico (paso 1) confiere más reactividad a la cetona y acelera la enolización, pero el ácido no debe ser *consumido*, si se trata de una catálisis verdadera. La regeneración del ácido H:B requiere que la base :B conjugada consiga un protón de alguna parte; lo toma del carbono α (paso 2) y completa así la enolización. El ácido y la base aceleran el paso (2) determinante de la velocidad: la base, directamente, como uno de los reactivos, y el ácido, indirectamente, al aumentar la concentración del otro reactivo, la cetona protonada. Si empleáramos un ácido mineral fuerte en solución acuosa, no apreciaríamos la función que cumple la base; el ácido sería H_3O^+, y el disolvente, H_2O, la base conjugada.

25.5 Condensación aldólica

Por la influencia de base o ácido diluidos, se pueden combinar dos moléculas de un aldehído o una cetona para formar un β-hidroxialdehído o una β-hidroxicetona. Esta reacción se denomina **condensación aldólica**. En todos los casos, el producto resulta de la adición de una molécula de aldehído (o cetona) a una segunda, de manera que el carbono α de la primera queda unido al carbono carbonílico de la segunda. Por ejemplo:



Si el aldehido o la cetona no contienen un hidrógeno α, no puede tener lugar una condensación aldólica simple. Por ejemplo:

Sin átomos de hidrógeno α: ArCHO, HCHO, $(CH_3)_3CCHO$, ArCOAr, $ArCOCR_3$ $\xrightarrow{OH^-\ \text{diluido}}$ no hay reacción

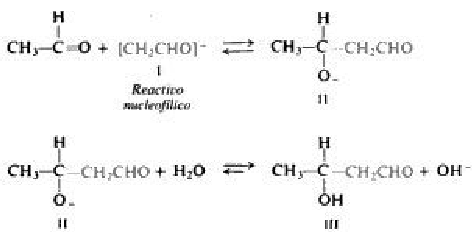
(En base concentrada, sin embargo, estas sustancias pueden sufrir la reacción de Cannizzaro, Sec. 21.14.)

El mecanismo generalmente aceptado para la condensación catalizada por bases comprende los siguientes pasos, ilustrados con el ejemplo del acetaldehido. El ion hidróxido le arranca un ion hidrógeno (paso 1) al carbono α del aldehído para generar el carbanión I,

(1) $CH_3CHO + \underset{\text{Catalizador básico}}{OH^-} \rightleftharpoons H_2O + \underset{I}{[CH_2CHO]^-}$

(2)

(3)



que ataca al carbono carbonílico (paso 2) para formar el ion II. II (un alcóxido) arranca un ion hidrógeno del agua (paso 3) para dar origen al β-hidroxialdehido III, y se regenera el ion

hidróxido. En consecuencia, el propósito de este último es la producción del carbanión I, que es el verdadero nucleófilo.

25.6 Deshidratación de productos aldólicos

Los β-hidroxialdehidos y -cetonas que se obtienen de las condensaciones aldólicas pueden deshidratarse con gran facilidad; los productos principales tienen el doble enlace carbono-carbono entre los átomos de carbono α y β. Por ejemplo:



Aldol

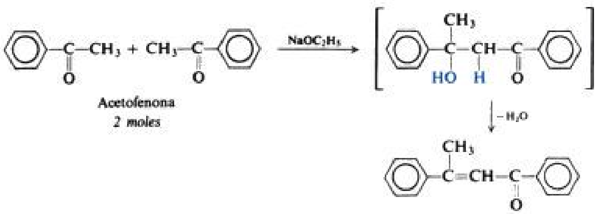
Crotonaldehido
(2-Butenal)



Diacetona-alcohol (4-Hidroxi-4-metil-2-pentanona) → Oxido de mesitilo (4-Metil-3-penten-2-ona)

Tanto la facilidad como la orientación de la eliminación están relacionadas con el alqueno obtenido, que es particularmente estable debido a que el doble enlace carbono-carbono se conjuga con el del carbono-oxígeno carbonílico (compárese con Sec. 10.21).

Como sabemos, un alqueno que tiene el doble enlace conjugado con un anillo aromático es particularmente estable (Sec. 15.19); en aquellos casos en que la eliminación de agua del aldol puede generar un alqueno conjugado de ese tipo, es éste el producto que realmente se aísla de la reacción. Por ejemplo:



Acetofenona *2 moles*

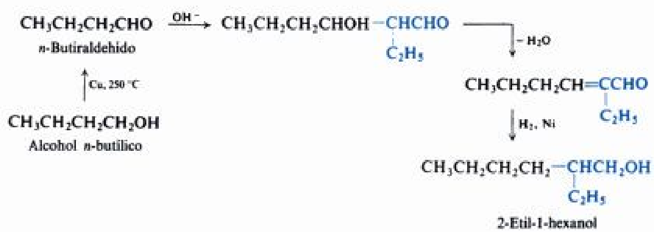
1,3-Difenil-2-buten-1-ona

25.7 Empleo de la condensación aldólica en síntesis

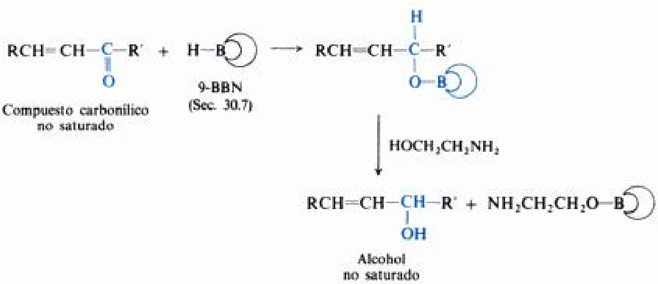
La hidrogenación catalítica de aldehidos y cetonas α,β no saturados da alcoholes saturados, ya que el hidrógeno se adiciona al doble enlace carbono-carbono y al doble enlace carbono-oxígeno. A menudo se efectúa la condensación aldólica con el propósito de preparar alcoholes saturados. Así se preparan, por ejemplo, alcohol *n*-butílico y 2-etil-1-hexanol a escala industrial:

$$\underset{\text{Acetaldehido}}{2CH_3CHO} \xrightarrow{OH^-} \underset{\text{Aldol}}{CH_3CHOH{-}CH_2CHO} \xrightarrow{-H_2O} \underset{\substack{\text{Crotonaldehido}\\ \text{(2-Butenal)}}}{CH_3CH{=}CHCHO}$$

$$\xrightarrow{H_2,\ Ni} \underset{\text{Alcohol } n\text{-butílico}}{CH_3CH_2{-}CH_2CH_2OH}$$



Para preparar un alcohol no saturado de un aldehido α,β no saturado o de una cetona similar, necesitamos un reactivo que sólo reduzca el grupo carbonilo, dejando intacto el doble enlace carbono-carbono. Un reactivo que para realizar su trabajo ataca selectivamente uno de varios grupos funcionales se denomina reactivo *quimioselectivo*. Una de las metas principales de la química sintética de hoy es hallar reactivos altamente selectivos —regioselectivos, estereoselectivos, quimioselectivos— meta que en ningún aspecto se hace más evidente que en el desarrollo de agentes oxidantes y reductores. El trabajo particular que estamos tratando puede llevarse a cabo mediante el hidroborano, conocido como 9-BBN. Al igual que los boranos se adicionan a los dobles enlaces carbono-carbono (Sec. 17.10), éste lo hace a la unión doble del carbonilo, y, debido sin duda al voluminoso grupo orgánico ligado

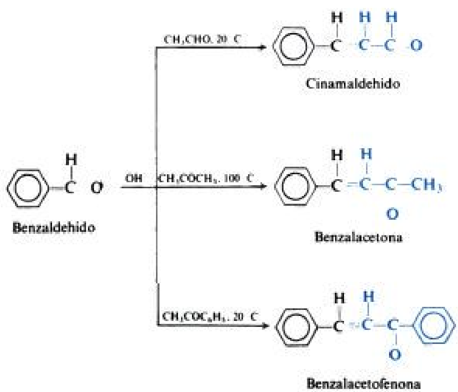


al boro, lo hace mucho más rápido que si se tratara de un doble enlace entre carbonos. El resultado es una selectividad de orden extraordinariamente elevado. (Volveremos sobre el 9-BBN, en la Sec. 30.7, implicado en una síntesis de un tipo bien diferente: otro ejemplo de la enorme versatilidad de los organoboranos.)

25.8 Condensación aldólica cruzada

Una condensación aldólica entre dos compuestos carbonílicos diferentes —llamada **condensación aldólica cruzada**— no siempre es factible en laboratorio, puesto que puede resultar una mezcla de cuatro productos. Sin embargo, esa síntesis puede compensar comercialmente si la mezcla es separable y si los componentes se pueden colocar en el mercado.

En determinadas condiciones puede obtenerse un buen rendimiento de un solo producto usando la condensación aldólica cruzada: (a) uno de los reactivos no contiene hidrógenos α, de modo que es incapaz de autocondensarse (aldehidos aromáticos o formaldehido, por ejemplo); (b) se mezcla este reactivo con el catalizador y luego (c) se agrega a esta mezcla



Condesaciones aldólicas cruzadas

lentamente un compuesto carbonílico con hidrógenos α. Así, en todo momento sólo hay una concentración muy baja del compuesto carbonílico ionizable, por lo que el carbanión que genera reacciona casi exclusivamente con la otra sustancia carbonílica, que se da en abundancia.

25.9 Reacciones relacionadas con la condensación aldólica

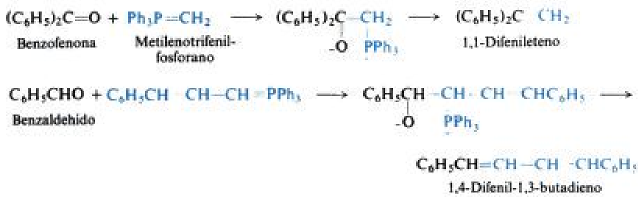
Hay un gran número de condensaciones que tienen estrecha relación con la aldólica. Cada una de ellas tiene su nombre propio —*Perkin, Knoevenagel, Doebner, Claisen, Dieckmann*, por ejemplo— y cada una parece ser distinta de la otra, al menos a primera vista. Sin embargo, un examen más detenido demuestra que, al igual que en la condensación aldólica, cada una de ellas supone un ataque de un carbanión sobre un grupo carbonílico. En cada caso, este carbanión es generado casi de la misma forma: la separación de un hidrógeno por una base en posición *alfa* con respecto al carbonilo. Pueden utilizarse diferentes bases: hidróxido de sodio, etóxido de sodio, acetato de sodio, aminas —el grupo carbonilo, con respecto al cual el hidrógeno es *alfa*, puede variar—, aldehídos, cetonas, anhídridos, ésteres —pero la química es esencialmente igual que la de la condensación aldólica—. Veremos algunas de estas condensaciones en los siguientes problemas y en las secciones posteriores; al hacerlo, examinaremos con cuidado la semejanza fundamental de cada una de ellas con la condensación aldólica.

25.10 Reacción de Wittig

En 1954, Georg Wittig (entonces en la Universidad de Tubinga) publicó un método para sintetizar alquenos partiendo de compuestos carbonílicos, que supone la sustitución del oxígeno carbonílico, =O, por el grupo =CRR'. Lo importante de la síntesis es el ataque



nucleofílico de un *iluro* sobre el carbono carbonílico para formar una *betaína*, que sufre una eliminación, a menudo espontánea, para generar el producto. Por ejemplo:



La reacción tiene lugar en condiciones suaves y la posición del doble enlace carbono-carbono no deja lugar a duda. Los compuestos carbonílicos pueden contener muchos sustituyentes, lo mismo que el iluro. (De hecho, en su forma más amplia, la reacción de Wittig implica reactivos distintos de los carbonílicos, y puede llevar a productos diferentes que los alquenos sustituidos.)

Los iluros del fósforo tienen estructuras híbridas, y la carga negativa sobre el carbono



—el carácter carbaniónico de los iluros— es la responsable de sus reacciones características: en este caso, un ataque nucleofílico sobre el carbono carbonílico.

La preparación de iluros es un proceso de dos etapas, cada una de las cuales pertenece a un tipo ya conocido de reacción: ataque nucleofílico a un halogenuro de alquilo y separación de un protón por medio de una base.

$$\underset{\text{}}{R-\overset{\overset{R'}{|}}{C}HX} + \underset{\substack{\text{Trifenil-}\\\text{fosfina}}}{Ph_3P} \longrightarrow \underset{\text{Una sal de fosfonio}}{Ph_3\overset{+}{P}-\overset{\overset{R'}{|}}{C}H-R \quad X^-} \xrightarrow{\text{base}} \underset{\text{Un iluro}}{Ph_3P{=}\overset{\overset{R'}{|}}{C}-R} + \text{base: H}$$

Se han utilizado muchas bases diferentes —principalmente alcóxidos y compuestos organometálicos— y una gran variedad de disolventes. Por ejemplo:

$$CH_3Br + Ph_3P \longrightarrow Ph_3\overset{+}{P}-CH_3 \;\; Br^- \xrightarrow[\text{THF}]{C_6H_5Li} Ph_3P{=}CH_2 + C_6H_6 + LiBr$$

$$CH_2{=}CHCH_2Cl + Ph_3P \longrightarrow Ph_3\overset{+}{P}-CH_2CH{=}CH_2 \;\; Cl^- \xrightarrow[\text{DMF}]{\text{NaOEt}} Ph_3P{=}CHCH{=}CH_2$$

En 1979 se otorgó el Premio Nobel a George Wittig y a H. C. Brown (Sec. 17.9) en reconocimiento por sus notables contribuciones a la química orgánica sintética: el trabajo de Brown se centró en el boro, y el de Wittig, en el fósforo.

25.11 Condensación de Claisen. Formación de β-cetoésteres

En un éster, lo mismo que un aldehido o una cetona un hidrógeno α es débilmente ácido: el grupo carbonilo ayuda a acomodar la carga negativa del carbanión por medio de la resonancia. Veamos una reacción muy importante de los ésteres que depende de la acidez de sus hidrógenos α. Para los ésteres, esta reacción representa la analogía exacta de la condensación aldólica, a pesar de que, al final, el resultado es diferente, aunque típico de la química de compuestos de acilo.

Al tratar acetato de etilo con etóxido de sodio y acidificar la mezcla resultante, se obtiene β-cetobutirato de etilo (3-oxobutanoato de etilo), generalmente conocido como **acetoacetato de etilo** o **éster acetoacético**:

$$\underset{\substack{\text{Acetato de etilo}\\ \textit{2 moles}}}{2CH_3COOC_2H_5} + \underset{\substack{\text{Etóxido}\\ \text{de sodio}}}{Na^+\ ^-OC_2H_5} \xrightarrow{C_2H_5OH} \underset{\text{Ester sodioacetoacético}}{CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{-}{C}HCOOC_2H_5\ Na^+} + 2C_2H_5OH$$

$$\Big\downarrow H^+$$

$$\underset{\substack{\text{Acetoacetato de etilo}\\ \text{(Ester acetoacético)}\\ \textit{Un }\beta\textit{-ceto-éster}}}{CH_3\underset{\beta}{\overset{\overset{O}{\|}}{C}}-CH_2COOC_2H_5}$$

El acetoacetato de etilo es el éster de un *β-ceto-ácido*, y su preparación ilustra la reacción denominada **condensación de Claisen**. En general, el mecanismo aceptado para la condensación de Claisen (mostrado aquí para el acetato de etilo) es:

(1) $$CH_3COOC_2H_5 + {}^-OC_2H_5 \rightleftharpoons C_2H_5OH + \underset{\text{I}}{{}^-CH_2COOC_2H_5}$$

(2) $$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OC_2H_5 + \underset{\text{I}}{{}^-CH_2COOC_2H_5} \rightleftharpoons CH_3-\overset{\overset{O^-}{|}}{\underset{\underset{OC_2H_5}{|}}{C}}-CH_2COOC_2H_5$$

$$\Big\updownarrow$$

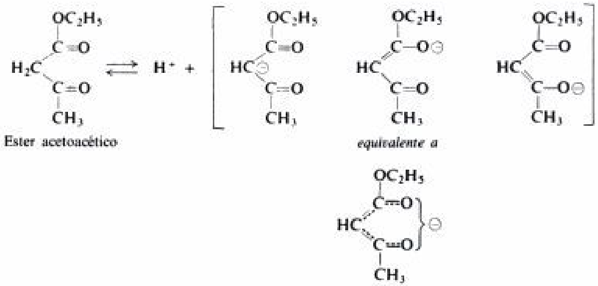
$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2COOC_2H_5 + {}^-OC_2H_5$$

(3) $$\underset{\text{Acido más fuerte}}{CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2COOC_2H_5} + {}^-OC_2H_5 \rightleftharpoons CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{-}{C}HCOOC_2H_5 + \underset{\text{Acido más débil}}{C_2H_5OH}$$

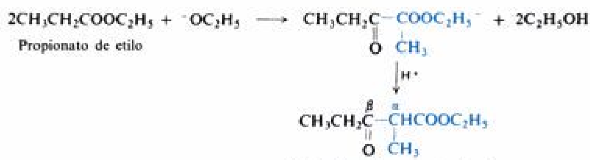
El ion etóxido sustrae un ion hidrógeno del carbono α del éster (paso 1) para formar el carbanión I, que, al ser muy nucleófilo, ataca al carbono carbonílico de una segunda molécula de éster (paso 2) para desplazar un ion etóxido y generar el cetoéster.

La condensación de Claisen implica, como la aldólica y otras reacciones similares, un ataque nucleofílico de un carbanión sobre un carbono carbonílico electrónicamente deficiente. *En la condensación aldólica, el ataque nucleofílico conduce a una adición, la reacción típica de aldehídos y cetonas; en la de Claisen, termina en una sustitución, la reacción típica de compuestos de acilo* (Sec. 24.4).

Una vez completa la reacción, no tenemos éster acetoacético, sino su sal sódica, el *éster sodioacetoacético*. Los hidrógenos α del acetoacetato de etilo están ubicados en posición *alfa* con respecto a *dos* grupos carbonilo, de modo que la ionización genera un carbanión muy estable, por ser dos los carbonilos que contribuyen a acomodar la carga. Como resultado, el éster acetoacético es un ácido mucho más fuerte que los ésteres ordinarios u otros compuestos monocarbonílicos: es mucho más fuerte que el alcohol etílico, por lo que reacciona con un ion etóxido para formar el alcohol etílico y el anión del éster sodioacetoacético (paso 3). La formación de esta sal es esencial para el éxito de la reacción, pues de los varios equilibrios que implican el proceso total, sólo (3) es favorable al producto deseado.



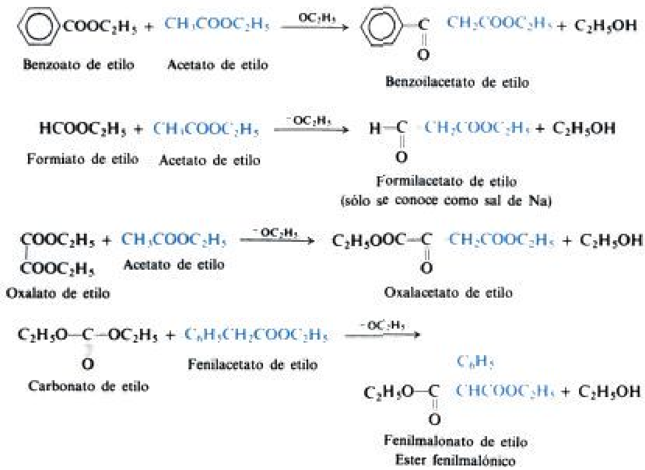
La condensación de Claisen de ésteres más complejos da que resultan de la ionización de un hidrógeno α del éster; el resultado es que se une el carbono α de una molécula al carbono carbonílico de otra. Por ejemplo:



3-Oxo-2-metilpentanoato de etilo
α-Metil-β-cetovalerianato de etilo
Un β-ceto-éster

25.12 Condensación de Claisen cruzada

Como en el caso de la condensación aldólica cruzada (Sec. 21.8), también la de **Claisen cruzada** sólo es factible cuando uno de los reactivos no tiene hidrógenos α, por lo que queda incapacitado para autocondensarse. Por ejemplo:



PROBLEMAS

1. Escriba ecuaciones nombrando todos los productos orgánicos para la reacción (de haberla) del fenilacetaldehido con:

(a) NaOH diluido
(b) HCl diluido
(c) Na_2CO_3 acuoso
(d) Br_2/CCl_4
(e) $Ph_3P{=}CH_2$

2. Responda al problema 1 para ciclohexanona.

3. Escriba ecuaciones balanceadas, nombrando todos los productos orgánicos para la reacción (de haberla) del benzaldehido con:

(a) NaOH diluido
(b) NaOH concentrado
(c) acetaldehido, NaOH diluido
(d) propionaldehido, NaOH diluido
(e) acetona, NaOH diluido
(f) producto (e), NaOH diluido
(g) acetofenona, NaOH
(h) anhidrido acético, acetato de sodio, calor
(i) acetato de etilo, etóxido de sodio
(j) fenilacetato de etilo, etóxido de sodio
(k) formaldehído, NaOH concentrado
(l) crotonaldehido, NaOH
(m) $Ph_3P{=}CHCH{=}CH_2$
(n) $Ph_3P{=}CH(OC_6H_5)$
(o) producto (n), ácido diluido

4. Escriba ecuaciones, partiendo del propionaldehido y usando cualquier reactivo que necesite, para todos los pasos posibles de las síntesis de los compuestos siguientes:

(a) β-hidroxi-α-metil-valeraldehido
(b) 2-metil-1-pentanol
(c) 2-metil-2-pentenal
(d) 2-metil-2-penten-1-ol
(e) 2-metil-1,3-pentanodiol
(f) ácido α-metilvaleriánico
(g) 3-fenil-2-metil-propenal
(h) CH_3CD_2CHO
(i) $CH_3CH_2CH^{18}O$
(j) 2-metil-3-hexeno

5. Escriba ecuaciones, partiendo de la acetofenona y usando cualquier reactivo que necesite, para todos los pasos posibles de las síntesis de los compuestos siguientes:

(a) ácido benzoico
(b) 1,3-difenil-2-buten-1-ona
(c) 1,3-difenil-1-butanol
(d) 1,3-difenil-2-buten-1-ol
(e) 1,3-difenil-2-propen-1-ona
(f) α-fenilpropionaldehido (*Indicación*: Véase Problema 25.26)

6. Dé las estructuras de los productos principales que resultan de las reacciones siguientes en presencia de etóxido de sodio:

(a) *n*-butirato de etilo
(b) fenilacetato de etilo
(c) isovalerianato de etilo
(d) formiato y propionato de etilo
(e) oxalato y succinato de etilo
(f) benzoato y fenilacetato de etilo
(g) propionato de etilo y ciclohexanona
(h) fenilacetato de etilo y acetofenona
(i) carbonato de etilo y acetofenona

7. A una mezcla de propionato y acetato de etilo se agrega etóxido de sodio. (a) Escriba las estructuras de los productos esperados. (b) ¿Sería adecuado este método para sintetizar alguno de ellos?

8. Desarrolle, mediante una condensación de Claisen y empleando cualquier reactivo que necesite, todos los pasos para una posible síntesis de cada uno de los compuestos siguientes:

(a) $C_6H_5COCH(CH_3)COOC_2H_5$
(b) $C_6H_5CH_2COCH(C_6H_5)COOC_2H_5$
(c) $C_2H_5OOCCOCH(CH_3)COOC_2H_5$
(d) $C_6H_5CH(CHO)COOC_2H_5$
(e) $(CH_3)_2CHCOCH_2COCH_3$
(f) $C_6H_5COCH_2COCH_3$
(g) 2-benzoilciclohexanona
(h) $C_2H_5OOCCH(CHO)CH_2COOC_2H_5$

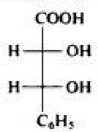
9. El ácido cinámico, obtenido por la condensación de Perkin, es el isómero *trans*, el más estable. Sugiera un método para preparar el ácido *cis*-cinámico.

10. Desarrolle todos los pasos de una posible síntesis de laboratorio para cada uno de los siguientes compuestos, comenzando con benceno, tolueno, anhidrido acético, trifenilfosfina y alcoholes de cuatro carbonos o menos, y utilizando cualquier inorgánico que necesite:

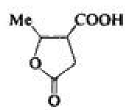
(a) 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona
(b) 4-metil-2-pentanol
(c) crotonaldehído, $CH_3CH{=}CHCHO$
(d) alcohol cinamílico, $C_6H_5CH{=}CHCH_2OH$
(e) *p*-nitrocinamaldehído
(f) 1,3-butanodiol
(g) ácido 3-metil-2-butenoico (por condensación aldólica)
(h) 3-metil-1-pentin-3-ol (*Oblivón*, un hipnótico)
(i) 1-fenil-1,3,5-hexatrieno
(j) 1,6-difenil-1,3,5-hexatrieno
(k) ácido 2,3-dimetil-2-pentenoico
(l) ácido α,α-dimetilcaproico
(m) indanona (I)
(n) ácido *eritro*-2,3-dihidroxi-3-fenilpropanoico racémico (II y su enantiómero)



I



II



Acido γ-metilparacónico

11. ¿Cómo se explica la formación del ácido γ-metilparacónico al reaccionar acetaldehído con ácido succínico?

12. En la manufactura de metil isobutil cetona se consumen cantidades considerables de acetona (MIBK). ¿Cómo cree que se lleva a cabo esta síntesis?

13. La condensación de Claisen de la metil etil cetona puede lograrse con cierto éster para generar cualquiera de dos productos, lo que depende de las condiciones experimentales. (a) ¿Cuáles son estos dos productos? (b) ¿Cómo se puede determinar rápida y simplemente qué producto se obtuvo? (*Observación*: Utilice benzoato de etilo como éster.)

14. El éster acetilénico $CH_3—C{\equiv}C—COOC_2H_5$ puede convertirse en acetoacetato de etilo. (a) ¿Cómo? (b) Desarrolle una síntesis para el éster acetilénico partiendo de acetileno y los reactivos que necesite.

15. El *pentaeritritol*, $C(CH_2OH)_4$, empleado para manufacturar explosivos, se obtiene por reacción entre acetaldehído y formaldehído en presencia de hidróxido de calcio. Desarrolle los pasos probables de esta síntesis.

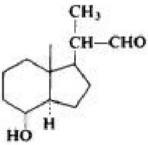
16. Partiendo de ciclohexanona, se preparó el alqueno marcado 1,3,3-trideuterociclohexeno, que se necesitaba para un estudio estereoquímico determinado. Desarrolle todos los pasos posibles de esta síntesis.

17. (a) El ensayo del haloformo (Sec. 18.9) depende del hecho de que se reemplazan sucesivamente tres hidrógenos de un mismo átomo de carbono por halógeno. Usando acetona como ejemplo, explique por qué el átomo que sufre la sustitución inicial debe ser el lugar preferido para una sustitución mayor. (*Indicación*: Vea Sec. 23.14.)

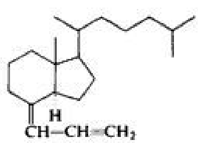
(b) El ensayo del haloformo también depende de la facilidad con la que la trihalometil cetona producida en (a) es degradada por base. ¿Cuál es el mecanismo más probable para esta degradación? ¿Qué factor posibilita esta reacción en este caso particular?

18. Al ser tratado con NaOH diluido, el β-metilcrotonaldehído, $(CH_3)_2C{=}CHCHO$, da un producto de fórmula $C_{10}H_{14}O$ denominado *deshidrocitral*. ¿Cuál sería una estructura probable para este producto? ¿Cómo se forma? (*Indicación*: Vea *citral*, Cap. 21, Problema 25.)

19. Como parte de la síntesis total de la vitamina D_3, el compuesto III se convirtió en IV en varias etapas, dos de las cuales emplean la reacción de Wittig. Indique cómo se podría haber efectuado esta conversión.



III



IV

20. Entretanto, habiendo regresado al laboratorio, nuestro estudiante graduado (Cap. 21, Problema 16) necesitó el hidroxiéster $(CH_3)_2C(OH)CH_2COOC_2H_5$. Volviendo una vez más a la reacción de Grignard, preparó yoduro de metilmagnesio, al que agregó éster acetoacético. Todo funcionaba perfectamente; incluso sin aplicar calor, la mezcla burbujeaba alegremente. Trabajando con cuidado y gran destreza, logró aislar la materia prima éster acetoacético con excelente rendimiento. Arrojó al desagüe todo y partió a la oficina de su director de investigaciones, donde solicitó un nuevo problema para investigar.

¿Qué reacción tuvo lugar? ¿A qué se debía el burbujeo? (En Cap. 31, Problema, 15, tendremos oportunidad de saber cómo le fue con su nuevo trabajo.)

21. (a) El atrayente sexual del gusano de la hoja del algodón egipcio ha sido preparado de la manera siguiente:

$$\text{9-bromo-1-nonanol} + \text{DHP, H}^+ \longrightarrow \text{A}\ (C_{14}H_{27}O_2Br)$$

$$\text{A} + \text{Ph}_3\text{P; luego base} \longrightarrow \text{B}\ (C_{32}H_{41}O_2P)$$

$$\text{B} + (E)\text{-2-penten-1-al} \longrightarrow \text{C}\ (C_{19}H_{34}O_2)$$

$$C + H_2O, HCl \longrightarrow D\,(C_{14}H_{26}O)$$

$$D + Ac_2O,\ \text{piridina} \longrightarrow E,\ \text{la feromona}\ (C_{16}H_{28}O_2)$$

Con base en esta síntesis: ¿Qué estructura(s) puede asignarle a esta feromona (y a todos los intermediarios)? (b) En un punto de la síntesis es preciso separar un par de isómeros. ¿Cuál es ese punto? ¿Cuáles son los isómeros?

22. La feromona sexual de la polilla del gusano de la seda, llamada *bombicol*, ha sido preparada del modo siguiente:

$$\text{1-pentino} + n\text{-}C_4H_9MgBr \longrightarrow F\,(C_5H_7MgBr)$$

$$F + HCHO;\ \text{luego}\ H^+ \longrightarrow G\,(C_6H_{10}O)$$

$$G + PBr_3 \longrightarrow H\,(C_6H_9Br)$$

$$H + Ph_3P,\ \text{base} \longrightarrow I\,(C_{24}H_{23}P)$$

$$I + \text{10-oxodecanoato de etilo} \longrightarrow J\,(C_{18}H_{30}O_2)$$

$$J + H_2,\ \text{catalizador de Lindlar} \longrightarrow K\,(C_{18}H_{32}O_2)$$

$$K + LiAlH_4 \longrightarrow \textit{bombicol}\ (C_{16}H_{30}O)$$

¿Cuál es la estructura del bombicol? ¿Qué incertidumbres, de haberlas, permanecen en su respuesta?

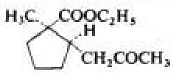
23. Al contrario de los compuestos carbonílicos simples, los 1,3-dicarbonílicos, como éster acetoacético o 2,4-pentanodiona (acetilacetona), existen en forma enólica en concentraciones apreciables.

(a) Se han aislado muestras puras de las formas cetónica y enólica del éster acetoacético. Cada una de ellas retuvo su identidad durante semanas, mientras se mantenían cuidadosamente libres de ácidos o bases. Escriba ecuaciones para indicar con exactitud cómo se acelera la interconversión cetona-enol por una base y por un ácido.

(b) Escriba la estructura de la forma enólica de 2,4-pentanodiona, por ejemplo. ¿Puede sugerir un factor que tienda a estabilizar la forma enólica de ese compuesto?

(c) A pesar de que la forma enólica del éster acetoacético es un alcohol, *no* tiene un punto de ebullición más elevado que la forma cetónica. (De hecho, hierve a una temperatura algo más *baja*.) ¿Puede sugerirse un segundo factor que tendería a estabilizar la forma enólica de un compuesto 1,3-dicarbonílico?

24. Escriba las estructuras (estereoquímicas, donde sea pertinente) de los productos L y M.

(a) 

+ NaOEt, luego $H_2O \longrightarrow L(C_{10}H_{14}O_2)$, *muy enólico*

(b) etil metil cetona + oxalato de etilo + NaOEt $\longrightarrow$ M $(C_6H_6O_3)$

25. (a) La figura 25.1(*a*) ilustra el espectro RMN protónica de una solución de acetilacetona $CH_3COCH_2COCH_3$, en cloroformo. Aparte de los picos indicados, hay también uno pequeño, *e*, cerca de δ 15 y de casi igual superficie que la señal *d* a δ 5.5. ¿Cómo interpretaría este espectro? ¿Qué conclusión *cuantitativa* puede sacar?

(b) La figura 25.1 (*b*) ilustra el espectro RMN protónica de la benzoilacetona, $C_6H_5COCH_2COCH_3$. Hay un pico adicional, *d*, cerca de δ 16 y de casi igual área que la señal *b* a δ 6.1. ¿Cómo interpretaría este espectro? ¿Cómo explicaría la diferencia entre este espectro y el de (*a*)?

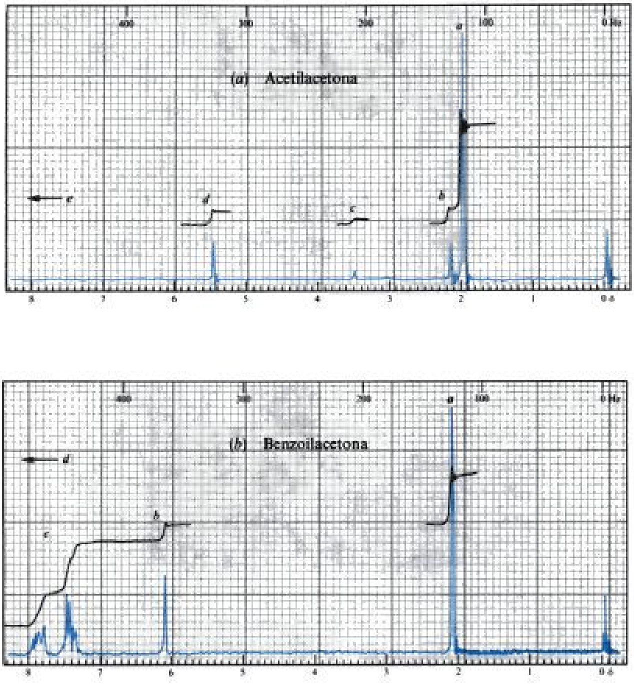


Fig. 25.1 Espectros RMN protónica (*a*) acetilacetona y (*b*) benzoilacetona.

Aminas I. Preparación y propiedades físicas

26.1 Estructura

Casi todos los compuestos orgánicos vistos hasta ahora son bases, aunque muy débiles. Gran parte de la química de los alcoholes, éteres, ésteres y aun alquenos e hidrocarburos aromáticos puede comprenderse en función de la basicidad de estos compuestos.

De las sustancias orgánicas que muestran basicidad apreciable (por ejemplo, aquellas con fuerza suficiente para azulear al tornasol), las más importantes son las **aminas**. Una amina tiene la fórmula general RNH_2, R_2NH o R_3N, donde R es un grupo alquilo o arilo. Por ejemplo:

CH_3NH_2	$(CH_3)_2NH$	$(CH_3)_3N$	$H_2NCH_2CH_2NH_2$
Metilamina (1°)	Dimetilamina (2°)	Trimetilamina (3°)	Etilendiamina (1°)

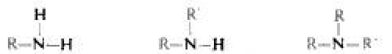

Anilina (1°)


N-Metilanilina (2°)


N,*N*-Dimetilanilina (3°)

26.2 Clasificación

Las aminas se clasifican en **primarias, secundarias** o **terciarias**, según el número de grupos que se unen al nitrógeno.

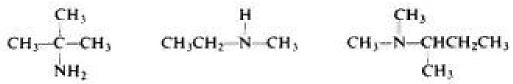


Primaria 1° | Secundaria 2° | Terciaria 3°

En relación con sus propiedades fundamentales —*basicidad* y la *nucleofilicidad* que la acompañan—, las aminas de tipos diferentes son prácticamente iguales. Sin embargo, en muchas de sus reacciones, los productos finales dependen del número de átomos de hidrógeno unidos al de nitrógeno, por esa razón son diferentes para aminas de distintos tipos.

26.3 Nomenclatura

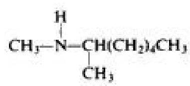
Las aminas alifáticas se nombran por el grupo, o grupos, alquilo unido al nitrógeno seguido de la palabra *amina*. Las más complejas se suelen nombrar colocando junto al nombre de la cadena matriz el prefijo *amino* (o *N-metilamino*, *N,N-dimetilamino*, etc.). Por ejemplo:



t-Butilamina (1°) | Etilmetilamina (2°) | *sec*-Butildimetilamina (3°)

$H_2NCH_2CH_2CH_2COOH$
Acido γ-aminobutírico (1°)

$H_2NCH_2CH_2OH$
2-Aminoetanol (Etanolamina) (1°)

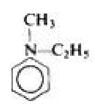


2-(*N*-Metilamino)heptano (2°)

Las aminas aromáticas, donde el nitrógeno está directamente unido a un anillo aromático, por lo general se nombran como derivados de la más sencilla de ellas, la **anilina**. Un aminotolueno recibe la denominación especial de *toluidina*. Por ejemplo:



2,4,6-Tribromoanilina (1°)



N-Etil-*N*-metilanilina (3°)



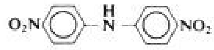
p-Nitroso-*N*,*N*-dimetilanilina
(3°)



p-Toluidina
(1°)



Difenilamina
(2°)



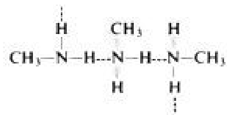
4,4'-Dinitrodifenilamina
(2°)

Las sales de las aminas suelen tomar su nombre al reemplazar *amina* por *amonio* (o *anilina* por *anilinio*) y anteponer el nombre del anión (*cloruro de*, *nitrato de*, *sulfato de*, etc.). Por ejemplo:

$(C_2H_5NH_3^+)_2SO_4^{2-}$	$(CH_3)_3NH^+NO_3^-$	$C_6H_5NH_3^+Cl^-$
Sulfato de etilamonio	Nitrato de trimetilamonio	Cloruro de anilinio

26.4 Propiedades físicas de las aminas

Como el amoniaco, las aminas son compuestos polares y pueden formar puentes de hidrógeno intermoleculares, salvo las terciarias. Las aminas tienen puntos de ebullición más



altos que los compuestos no polares de igual peso molecular, pero inferiores a los de alcoholes o ácidos carboxílicos.

Tabla 26.1 AMINAS

Nombre	P.f., °C	P.e., °C	Solubilidad, g/100 g H_2O	K_b
Metilamina	−92	−7.5	muy sol.	4.5×10^{-4}
Dimetilamina	−96	7.5	muy sol.	5.4
Trimetilamina	−117	3	91	0.6
Etilamina	−80	17	∞	5.1
Dietilamina	−39	55	muy sol.	10.0
Trietilamina	−115	89	14	5.6
n-Propilamina	−83	49	∞	4.1
Di-*n*-propilamina	−63	110	algo sol.	10
Tri-*n*-propilamina	−93	157	algo sol.	4.5
Isopropilamina	−101	34	∞	4
n-Butilamina	−50	78	muy sol.	4.8

CONT.

Tabla 26.1 AMINAS *(continuación)*

Nombre	P.f., °C	P.e., °C	Solubilidad, g/100 g H_2O	K_b
Isobutilamina	−85	68	∞	3×10^{-4}
sec-Butilamina	−104	63	∞	4
t-Butilamina	−67	46	∞	5
Ciclohexilamina	−18	134	algo sol.	5
Bencilamina	10	185	∞	0.2
α-Feniletilamina	33	187	4.2	1.2
β-Feniletilamina		195	sol.	1.5
Etilendiamina	8	117	sol.	0.85
Tetrametilendiamina [$H_2N(CH_2)_4NH_2$]	27	158	muy sol.	
Hexametilendiamina	39	196	muy sol.	5
Hidróxido de tetrametilamonio	63	135*d*	220	base fuerte
Anilina	−6	184	3.7	4.2×10^{-10}
Metilanilina	−57	196	apenas sol.	7.1
Dimetilanilina	3	194	1.4	11.7
Difenilamina	53	302	insol.	0.0006
Trifenilamina	127	365	insol.	
o-Toluidina	−28	200	1.7	2.6
m-Toluidina	−30	203	algo sol.	5
p-Toluidina	44	200	0.7	12
o-Anisidina (*o*-$CH_3OC_6H_4NH_2$)	5	225	algo sol.	3
m-Anisidina		251	algo sol.	2
p-Anisidina	57	244	apenas sol.	20
o-Cloroanilina	−2	209	insol.	0.05
m-Cloroanilina	−10	236		0.3
p-Cloroanilina	70	232		1
o-Bromoanilina	32	229	algo sol.	0.03
m-Bromoanilina	19	251	apenas sol.	0.4
p-Bromoanilina	66	*d*	insol.	0.7
o-Nitroanilina	71	284	0.1	0.00006
m-Nitroanilina	114	307*d*	0.1	0.029
p-Nitroanilina	148	332	0.05	0.001
2,4-Dinitroanilina	187		algo sol.	
2,4,6-Trinitroanilina (picramida)	188		0.1	
o-Fenilendiamina [*o*-$C_6H_4(NH_2)_2$]	104	252	3	3
m-Fenilendiamina	63	287	25	10
p-Fenilendiamina	142	267	3.8	140
Bencidina	127	401	0.05	9
Acido *p*-aminobenzoico	187		0.3	0.023
Acido sulfanílico	288*d*		1	17
Sulfanilamida	163		0.4	

Nombre	Fórmula	P.f., °C
Acetanilida	$C_6H_5NHCOCH_3$	114
Benzanilida	$C_6H_5NHCOC_6H_5$	163
Aceto-*o*-toluidida	*o*-$CH_3C_6H_4NHCOCH_3$	110
Aceto-*m*-toluidida	*m*-$CH_3C_6H_4NHCOCH_3$	66
Aceto-*p*-toluidida	*p*-$CH_3C_6H_4NHCOCH_3$	147
o-Nitroacetanilida	*o*-$O_2NC_6H_4NHCOCH_3$	93
m-Nitroacetanilida	*m*-$O_2NC_6H_4NHCOCH_3$	154
p-Nitroacetanilida	*p*-$O_2NC_6H_4NHCOCH_3$	216

Los tres tipos de aminas pueden formar enlaces de hidrógeno con el agua. Como resultado, las aminas menores son bastantes solubles en agua y tienen solubilidad límite al tomar unos seis átomos de carbono. Son solubles en disolventes menos polares, como éter, alcohol, benceno, etc. Las metil y etilaminas huelen muy semejante al amoniaco. Las alquilaminas superiores tienen olor a pescado en descomposición.

Las aminas aromáticas suelen ser muy tóxicas, ya que son absorbidas por la piel, con resultados a menudo fatales.

Las aminas aromáticas se oxidan fácilmente al aire y con frecuencia se las encuentra coloreadas por productos de oxidación, aunque son incoloras cuando están puras.

26.5 Sales de aminas

Las aminas alifáticas son tan básicas como el amoniaco; sin embargo, las aromáticas son considerablemente menos básicas. Aun cuando las aminas son mucho menos básicas que los iones hidróxido o etóxido, son mucho más básicas que los alcoholes, éteres, ésteres, etc., e incluso que el agua. Por ello, los ácidos minerales acuosos y los carboxílicos las convierten en sus sales con facilidad, y el ion hidróxido acuoso las reconvierte con igual facilidad, en aminas libres. Como sucede con los ácidos carboxílicos, es poco lo que podemos hacer con aminas sin que aparezca esta interconversión en sus sales, y viceversa; por tanto, es apropiado analizar sus propiedades.

$$\left.\begin{matrix} \underset{\text{amina 1°}}{RNH_2} \\ \underset{\text{amina 2°}}{R_2NH} \\ \underset{\text{amina 3°}}{R_3N} \end{matrix}\right\} \underset{OH^-}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} \left\{\begin{matrix} \underset{\text{sal}}{RNH_3^+} \\ \underset{\text{sal}}{R_2NH_2^+} \\ \underset{\text{sal}}{R_3NH^+} \end{matrix}\right.$$

Insoluble en agua — *Soluble en agua*

En la sección 23.4 comparamos las propiedades físicas de ácidos carboxílicos con sus sales. Las aminas y sus sales presentan estos mismos contrastes. Las sales de aminas son compuestos iónicos típicos: sólidos no volátiles que, al ser calentados, por lo general se descomponen antes de alcanzar las altas temperaturas requeridas para su fusión. Los halogenuros, nitratos y sulfatos son solubles en agua, pero insolubles en disolventes no polares.

La diferencia en el comportamiento de solubilidad de las aminas y sus sales, puede utilizarse tanto para detectar aminas como para separarlas de sustancias no básicas. Un compuesto orgánico insoluble en agua que se disuelve en ácido clorhídrico acuoso diluido, debe ser apreciablemente básico, lo que significa que se trata seguramente de una amina. Esta puede separarse de compuestos no básicos por su solubilidad en ácidos; una vez separada, puede regenerarse alcalinizando la solución acuosa. (Véase Sec. 23.4, donde se trata una situación comparable en ácidos carboxílicos.)

26.6 Estereoquímica del nitrógeno

Nos extendimos en el estudio del arreglo espacial de átomos y grupos unidos a átomos de carbono; es decir, la estereoquímica del carbono. Ahora estudiaremos brevemente la estereoquímica del nitrógeno.

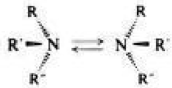
Las aminas son simplemente amoniaco con uno o más hidrógenos reemplazados por grupos orgánicos. El nitrógeno utiliza orbitales sp^3 que se dirigen hacia los vértices de un tetraedro. Tres de estos solapan orbitales *s* de hidrógenos o carbonos, mientras el cuarto contiene un par de electrones no compartidos (véase Fig. 1.12, Sec. 1.12). En consecuencia, las aminas son piramidales como el amoniaco y tienen casi los mismos ángulos de valencia: 108° en trimetilamina, por ejemplo. (Véase Fig. 26.1).

(*a*)

(*c*) (*d*)

Fig. 26.1 Configuración electrónica y forma molecular. Modelos de: (*a*) amoniaco, NH_3; (*b*) metilamina, CH_3NH_2; (*c*) dimetilamina $(CH_3)_2NH$; (*d*) trimetilamina $(CH_3)_3N$. Lo mismo que el amoniaco, las aminas son piramidales, con el par de electrones no compartido ocupando el cuarto orbital sp^3 del nitrógeno.

El examen de modelos demuestra que una molécula con tres grupos distintos unidos a nitrógeno no puede superponerse a su imagen especular; es quiral y debe existir en dos formas enantiómeras (I y II), cada una de las cuales, por separado, deberia presentar actividad óptica.



I II

Para las aminas simples, sin embargo, dichos enantiómeros no han podido aislarse. Estudios espectroscópicos demostraron que la barrera energética entre los dos arreglos piramidales en torno al nitrógeno suele ser tan baja que ambos se interconvierten rápidamente. Al igual que la rotación rápida en torno a enlaces simples carbono-carbono impide el aislamiento de isómeros conformacionales (Sec. 4.20), la *inversión* rápida en torno al nitrógeno impide la separación de enantiómeros como I y II. Es evidente que un par de electrones no compartido del nitrógeno no puede actuar normalmente como cuarto grupo para mantener la configuración.

A continuación, consideremos las sales cuaternarias de amonio, donde el nitrógeno es portador de cuatro grupos alquilo. En éstas, se emplean los cuatro orbitales sp^3 para formar enlaces, con lo que el nitrógeno pasa a ser tetraédrico (véase, por ejemplo, Fig. 26.2). Las cuaternarias de amonio, donde el nitrógeno tiene cuatro sustituyentes diferentes, existen en forma de isómeros *configuracionales* y pueden presentar actividad óptica: por ejemplo, el yoduro de metilalilfenilbencilamonio.

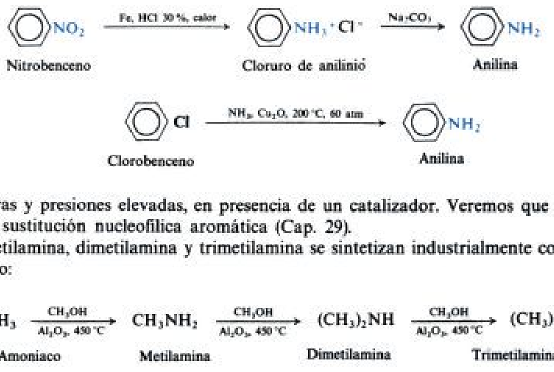
(*a*) (*b*)

Fig. 26.2 Configuración electrónica y forma molecular. Modelos de: (*a*) ion amonio, NH_4^+; (*b*) ion tetrametilamonio $(CH_3)_4N^+$. Al igual que el ion amonio, las sales cuaternarias de amonio son tetraédricas, en ellas el nitrógeno utiliza cuatro orbitales sp^3.

26.7 Fuente industrial

Algunas de las aminas más sencillas e importantes se preparan a escala industrial mediante procesos que no tienen aplicación como métodos de laboratorio.

La amina más importante de todas, la **anilina**, se prepara de varias maneras: (a) por reducción de nitrobenceno con hierro y ácido clorhídrico, que son reactivos baratos (o bien, por hidrogenación catalítica, Sec. 26.9); (b) por tratamiento del clorobenceno con amoniaco a



temperaturas y presiones elevadas, en presencia de un catalizador. Veremos que el proceso (b) es una sustitución nucleofílica aromática (Cap. 29).

La metilamina, dimetilamina y trimetilamina se sintetizan industrialmente con metanol y amoniaco:

$$\underset{\text{Amoniaco}}{NH_3} \xrightarrow[Al_2O_3,\ 450\,^\circ C]{CH_3OH} \underset{\text{Metilamina}}{CH_3NH_2} \xrightarrow[Al_2O_3,\ 450\,^\circ C]{CH_3OH} \underset{\text{Dimetilamina}}{(CH_3)_2NH} \xrightarrow[Al_2O_3,\ 450\,^\circ C]{CH_3OH} \underset{\text{Trimetilamina}}{(CH_3)_3N}$$

Los halogenuros de alquilo se emplean para hacer algunas alquilaminas superiores, lo mismo que en el laboratorio (Sec. 26.10). Los ácidos obtenidos de las grasas (Sec. 37.4)

$$\underset{\text{Acido}}{R{-}COOH} \xrightarrow{NH_3,\ \text{calor}} \underset{\text{Amida}}{R{-}CONH_2} \xrightarrow{\text{calor}} \underset{\text{Nitrilo}}{R{-}C{\equiv}N} \xrightarrow{H_2,\ \text{cat.}} \underset{\text{Amina}}{R{-}CH_2NH_2}$$

pueden convertirse en 1-aminoalcanos de cadena larga con número par de carbonos por la reducción de nitrilos (Sec. 26.8).

26.8 Preparación

Algunos de los numerosos métodos utilizados en el laboratorio para preparar aminas se ilustran en las páginas siguientes.

PREPARACION DE AMINAS

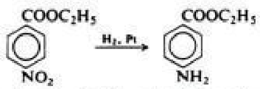
1. **Reducción de nitrocompuestos.** Estudiada en la sección 26.9.

$$\begin{matrix} Ar{-}NO_2 \\ o \\ R{-}NO_2 \end{matrix} \xrightarrow{\text{metal, } H^+; \text{ o } H_2, \text{ catalizador}} \begin{matrix} Ar{-}NH_2 \\ o \\ R{-}NH_2 \end{matrix}$$

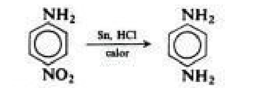
Nitrocompuesto — Amina 1°

Principalmente para aminas aromáticas

Ejemplos:



p-Nitrobenzoato de etilo — *p*-Aminobenzoato de etilo

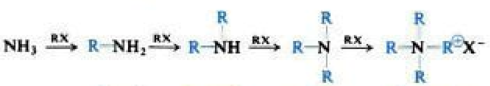


p-Nitroanilina — *p*-Fenilendiamina

$$CH_3CH_2CH_2NO_2 \xrightarrow{\text{Fe, HCl}} CH_3CH_2CH_2NH_2$$

1-Nitropropano — *n*-Propilamina

2. **Reacción de halogenuros con amoniaco o aminas.** Estudiada en las secciones 26.10 y 26.13.



Amina 1° — Amina 2° — Amina 3° — Sal de amonio cuaternaria (4°)

RX *debe ser alquilo, o arilo con sustituyentes que atraen electrones*

CONT.

— CONT.

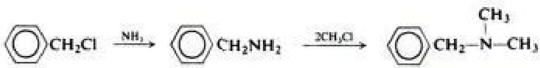
Ejemplos:

$$CH_3COOH \xrightarrow[P]{Cl_2} \underset{\substack{| \\ Cl}}{CH_2COOH} \xrightarrow{NH_3} \underset{\substack{| \\ NH_2}}{CH_2COO^-NH_4^+} \xrightarrow{H^+} \underset{\substack{| \\ NH_2}}{CH_2COOH} \text{ (o } \underset{\substack{| \\ ^+NH_3}}{CH_2COO^-}\text{)}$$

Acido acético — Acido cloroacético — Acido aminoacético (Glicina: un aminoácido) (1°)

$$C_2H_5Cl \xrightarrow{NH_3} C_2H_5NH_2 \xrightarrow{CH_3Cl} C_2H_5\text{—}\overset{\substack{H \\ |}}{N}\text{—}CH_3$$

Cloruro de etilo — Etilamina (1°) — Etilmetilamina (2°)



Cloruro de bencilo — Bencilamina (1°) — Bencildimetilamina (3°)



N,*N*-Dimetilanilina (3°) — Yoduro de feniltrimetilamonio (4°)



2,4-Dinitroclorobenceno — *N*-Metil-2,4-dinitroanilina (2°)

3. **Aminación reductiva.** Estudiada en la sección 26.11.

$$\rangle C{=}O + NH_3 \xrightarrow[\text{o } NaBH_3CN]{H_2,\ Ni} \rangle CH\text{—}NH_2 \qquad \text{Amina 1°}$$

$$+ RNH_2 \xrightarrow[\text{o } NaBH_3CN]{H_2,\ Ni} \rangle CH\text{—}NHR \qquad \text{Amina 2°}$$

$$+ R_2NH \xrightarrow[\text{o } NaBH_3CN]{H_2,\ Ni} \rangle CH\text{—}NR_2 \qquad \text{Amina 3°}$$

Ejemplos:

$$CH_3\text{—}\underset{\substack{\| \\ O}}{C}\text{—}CH_3 + NH_3 + H_2 \xrightarrow{Ni} CH_3\text{—}\underset{\substack{| \\ NH_2}}{CH}\text{—}CH_3$$

Acetona — Isopropilamina (1°)

CONT. —

CONT.



Isobutiraldehido — Anilina (1°) — *N*-Isobutilanilina (2°)

$$CH_3\overset{H}{C}{=}O + (CH_3)_2NH + H_2 \xrightarrow{Ni} CH_3CH_2{-}\overset{CH_3}{N}{-}CH_3$$

Acetaldehido — Dimetilamina (2°) — Dimetiletilamina (3°)

4. **Reducción de nitrilos.** Estudiada en la sección 26.8.

$$R{-}C{\equiv}N \xrightarrow{2H_2,\ catalizador} R{-}CH_2NH_2$$

Nitrilo — Amina 1

Ejemplos:



Cloruro de bencilo — Fenilacetonitrilo (Cianuro de bencilo) — *β*-Feniletilamina (1°)

$$ClCH_2CH_2CH_2CH_2Cl \xrightarrow{NaCN} NC(CH_2)_4CN \xrightarrow{H_2,\ Ni} H_2NCH_2(CH_2)_4CH_2NH_2$$

1,4-Diclorobutano — Adiponitrilo — Hexametilendiamina (1,6-Diaminohexano) (1°)

5. **Degradación de amidas según Hofmann.** Estudiada en las secciones 26.12 y 32.2 a 32.5.

$$R{-}CONH_2 \text{ o } Ar{-}CONH_2 \xrightarrow{OBr^-} R{-}NH_2 \text{ o } Ar{-}NH_2 + CO_3^{2-}$$

Amina — Amina

Ejemplos:

$$CH_3(CH_2)_4CONH_2 \xrightarrow{KOBr} CH_3(CH_2)_4NH_2$$

Caproamida (Hexanamida) — *n*-Pentilamina



m-Bromobenzamida — *m*-Bromoanilina

La **reducción de nitrocompuestos aromáticos** es el método más útil para preparar aminas, porque utiliza materias fáciles de adquirir y genera el tipo más importante de aminas: las *aminas primarias aromáticas.* Estas pueden convertirse en sales de diazonio aromáticas que se encuentran entre los compuestos orgánicos más versátiles conocidos (véanse Secs. 27.12 a 27.18). La secuencia

$$\text{nitrocompuesto} \longrightarrow \text{amina} \longrightarrow \text{sal de diazonio}$$

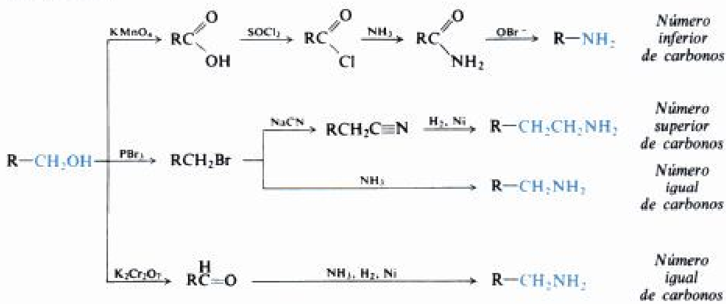
proporciona la mejor de las vías para llegar a docenas de tipos de compuestos aromáticos.

La reducción de nitrocompuestos alifáticos es limitada por la disponibilidad de materias primas.

Por lo general, la **amonólisis de halogenuros** queda circunscrita a la serie alifática, debido a la escasa reactividad de los halogenuros de arilo ante la sustitución nucleofílica. (Sin embargo, véase Cap. 25.) Además, tiene la desventaja de dar una mezcla de diferentes tipos de aminas. Es importante como método general para introducir el grupo amino ($-NH_2$) en moléculas diferentes; por ejemplo, puede emplearse para convertir bromoácidos en aminoácidos. La reacción exactamente análoga, de halogenuros con aminas, permite la preparación de todos los tipos de aminas (así como sales cuaternarias de amonio, $R_4N^+X^-$).

La **aminación reductiva**, la reducción catalítica o química de aldehídos (RCHO) y cetonas (R_2CO) en presencia de amoniaco o una amina, cumple prácticamente con el mismo propósito que la reacción de los halogenuros, ya que también puede usarse para preparar todo tipo de aminas. Además, tiene ciertas ventajas sobre la reacción de los halogenuros: la formación de mezclas con la aminación reductiva se controla más fácilmente que con la amonólisis de halogenuros. La aminación reductiva de cetonas produce aminas con un grupo *sec*-alquilo; estas son difíciles de preparar por amonólisis, porque la tendencia de los halogenuros de alquilo secundarios es no experimentar eliminación, sino sustitución.

La síntesis por medio de la **reducción de nitrilos** tiene la característica especial de *aumentar la longitud de una cadena carbonada*, generando una amina primaria con un átomo de carbono más que el halogenuro de alquilo del cual se deriva. La degradación de amidas, según Hofmann, tiene la propiedad de *disminuir la longitud de una cadena carbonada* en un átomo; también interesa como ejemplo de un tipo de reacciones importantes que presentan transposición.



26.9 Reducción de nitrocompuestos

Al igual que muchas otras sustancias orgánicas, los nitrocompuestos pueden reducirse de dos maneras generales: (a) por hidrogenación catalítica usando hidrógeno molecular, o (b) por reducción química, habitualmente con un metal y un ácido.

La hidrogenación de un nitrocompuesto a amina procede suavemente cuando se agita una solución del nitrocompuesto en alcohol con níquel o platino finamente divididos en una atmósfera de hidrógeno. Por ejemplo:



o-Nitroacetanilida *o*-Aminoacetanilida

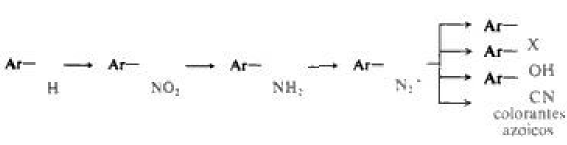
Este método no puede emplearse cuando la molécula contiene algún otro grupo fácilmente hidrogenable, como un doble enlace carbono-carbono.

En laboratorio, la reducción química se efectúa muy a menudo agregando ácido clorhídrico a una mezcla del nitrocompuesto con un metal, en general estaño granulado. En la solución ácida, la amina se obtiene en forma de sal, de la que se libera por adición de base y se destila de la mezcla mediante vapor. La amina cruda suele quedar contaminada con algo del nitrocompuesto no reducido, del que puede separarse aprovechando las propiedades básicas de la amina; la amina es soluble en ácido mineral acuoso, el nitrocompuesto, no.



p-Nitrotolueno *p*-Toluidina

La reducción de nitrocompuestos a aminas es un paso esencial en lo que quizá sea la vía de síntesis más importante de la química aromática. Los nitrocompuestos se preparan con facilidad por nitración directa; cuando se obtiene una mezcla *orto,para*, estos suelen ser separables y pueden obtenerse en forma pura. Las aminas aromáticas primarias resultantes de la reducción de estos nitrocompuestos se convierten sin mayores problemas en sales de diazonio. A su vez, el grupo diazo de estas sales es reemplazable por muchos otros grupos (Sec. 27.12). En la mayoría de los casos, esta vía representa el método más adecuado para introducir estos otros grupos en el anillo aromático. Además, las sales de diazonio se emplean para obtener un tipo de compuestos de gran importancia: los *colorantes azoicos*.



26.10 Amonólisis de halogenuros

Muchos compuestos orgánicos halogenados se convierten en aminas por tratamiento con soluciones acuosas o alcohólicas de amoniaco. Comúnmente, la reacción se realiza por un contacto prolongado de los reactivos a temperatura ambiente o por calentamiento bajo presión. El desplazamiento del halógeno por NH_3 genera la sal de amina, de la que esta última puede liberarse por un tratamiento con ion hidróxido.

$$RX + NH_3 \longrightarrow RNH_3^+X^-$$

$$RNH_3^+X^- + OH^- \longrightarrow RNH_2 + H_2O + X^-$$

La amonólisis de halogenuros pertenece al tipo de reacciones que denominamos sustitución nucleofílica. El halogenuro orgánico es atacado por el amoniaco nucleofílico del mismo modo que lo es por los iones hidróxido, alcóxido, cianuro, acetiluro y la molécula de agua:

$$H_3N\!: + R{-}X \longrightarrow \left[H_3\overset{\delta+}{N}\cdots R\cdots\overset{\delta-}{X} \right] \longrightarrow H_3\overset{+}{N}{-}R + X^-$$

Al igual que estas reacciones de sustitución nucleofílica mencionadas, la amonólisis se circunscribe sobre todo a los halogenuros de alquilo o a halogenuros de alquilo sustituidos. Además, la eliminación tiende a competir con la sustitución, como sucede con otras reacciones de este tipo (Sec. 7.24): el amoniaco puede atacar a un hidrógeno para formar un alqueno, y a un carbono para formar una amina. Por consiguiente, la amonólisis da los rendimientos más elevados con halogenuros primarios (donde predomina la sustitución) y es prácticamente inútil para los terciarios (donde predomina la eliminación).

$$CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow{NH_3} CH_3CH_2CH_2CH_2NH_3^+Br^- \qquad \textit{Sustitución}$$

$$CH_3{-}\underset{Br}{\overset{CH_3}{C}}{-}CH_3 \xrightarrow{NH_3} CH_3{-}\overset{CH_3}{C}{=}CH_2 + NH_4Br \qquad \textit{Eliminación}$$

Debido a la reactividad muy baja de los halogenuros de arilo, éstos sólo pueden convertirse en aminas, si (a) el anillo contiene grupos $-NO_2$ u otros que atraen fuertemente electrones, en posiciones *orto* y *para* con respecto al halógeno, o (b) si se emplea una temperatura elevada o un reactivo muy básico (Cap. 29).

Algunos ejemplos de la aplicación de la amonólisis a la síntesis son:



Tolueno — Cloruro de bencilo — Bencilamina

$$\underset{\text{Acido propiónico}}{CH_3CH_2COOH} \xrightarrow[P]{Br_2} \underset{\text{Acido }\alpha\text{-bromopropiónico}}{CH_3\underset{Br}{CH}COOH} \xrightarrow{NH_3} \underset{\text{Alanina (Acido }\alpha\text{-aminopropiónico)}}{CH_3\underset{NH_2}{CH}COOH}$$

$$\underset{\text{Etileno}}{CH_2{=}CH_2} \xrightarrow{Cl_2} \underset{\text{Cloruro de etileno}}{ClCH_2CH_2Cl} \xrightarrow{2NH_3} \underset{\text{Etilendiamina}}{H_2NCH_2CH_2NH_2}$$

Una desventaja seria de la síntesis de aminas por amonólisis es la formación de más de un tipo de amina. La sal de amina primaria, formada por la sustitución inicial, reacciona con

$$RX + NH_3 \longrightarrow \underset{\text{Sal de amina 1°}}{RNH_3^+X^-}$$

más amoniaco para liberar la amina primaria y formar la sal de amonio; se establece el equilibrio siguiente:

$$RNH_3^+ + NH_3 \rightleftarrows \underset{\text{Amina 1°}}{RNH_2} + NH_4^+$$

La amina primaria libre es un reactivo nucleófilo, como lo es el amoniaco del cual proviene, por lo que también puede atacar al halogenuro de alquilo para generar la sal de una amina secundaria:

$$\underset{\text{Amina 1°}}{RNH_2} + RX \longrightarrow R_2NH_2^+X^- \overset{NH_3}{\rightleftarrows} \underset{\text{Amina 2°}}{R_2NH}$$

La amina secundaria, que está en equilibrio con su sal, puede, a su vez, atacar al halogenuro de alquilo para producir la sal de una amina terciaria:

$$\underset{\text{Amina 2°}}{R_2NH} + RX \longrightarrow R_3NH^+X^- \overset{NH_3}{\rightleftarrows} \underset{\text{Amina 3°}}{R_3N}$$

Finalmente, la amina terciaria puede atacar al halogenuro de alquilo para formar un compuesto de fórmula $R_4N^+X^-$, llamado *sal* de amonio *cuaternaria* (se estudiará en Sec. 27.5):

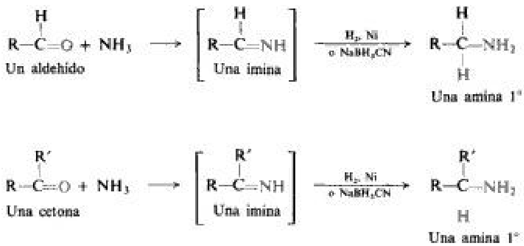
$$\underset{\text{Amina 3°}}{R_3N} + RX \longrightarrow \underset{\substack{\text{Sal de amonio cuaternaria}\\(4°)}}{R_4N^+X^-}$$

La presencia de un gran exceso de amoniaco rebaja la importancia de estas últimas reacciones y aumenta el rendimiento en amina primaria. En dichas condiciones, una molécula de halogenuro de alquilo tiene mayores posibilidades de chocar y reaccionar con una de las numerosas moléculas de amoniaco que con una de las relativamente escasas moléculas de amina. En el mejor de los casos, baja el rendimiento en amina primaria debido a la formación de los otros tipos de aminas. Salvo en el caso especial de la metilamina, la amina primaria puede separarse de los subproductos por destilación.

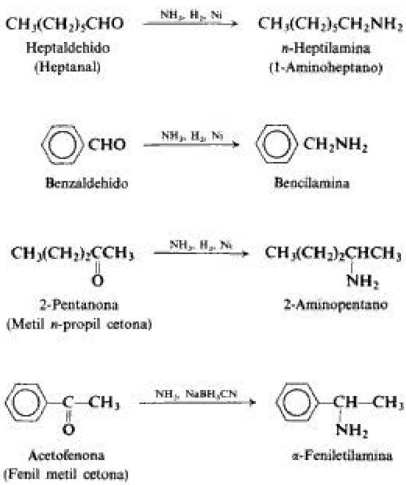
26.11 Aminación reductiva

Muchos aldehidos (RCHO) y cetonas (R_2CO) se convierten en aminas por **aminación reductiva**: reducción en presencia de amoniaco. Esta reducción se logra catalíticamente o usando cianoborohidruro de sodio, $NaBH_3CN$. La reacción comprende la reducción de un

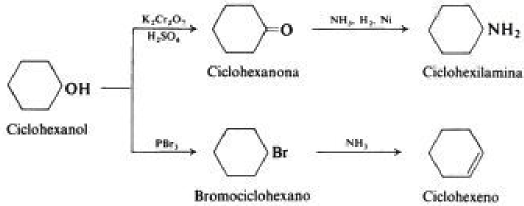
compuesto intermediario (una *imina*, RCH=NH o R_2C=NH) que contiene un doble enlace carbono-nitrógeno.



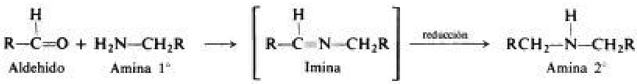
La aminación reductiva se ha usado con éxito en una amplia variedad de aldehídos y cetonas, alifáticas y aromáticas. Por ejemplo,



La aminación reductiva de cetonas genera aminas que contienen un grupo alquilo secundario. Estas aminas son difíciles de obtener por amonólisis, debido a la tendencia de los halogenuros de *sec*-alquilo a someterse a eliminación. Así, por ejemplo, la ciclohexanona se convierte en ciclohexilamina con buen rendimiento, mientras la amonólisis del bromociclohexano sólo da ciclohexeno.



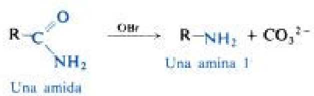
Durante la aminación reductiva, el aldehído o la cetona no sólo puede reaccionar con amoniaco, sino también con la amina primaria recién formada, y por tanto puede generar cierta cantidad de amina secundaria. Esta tendencia de la reacción a continuar más allá de la



etapa deseada puede restringirse bastante bien por las proporciones de los reactivos empleados, y raras veces hay un impedimento serio.

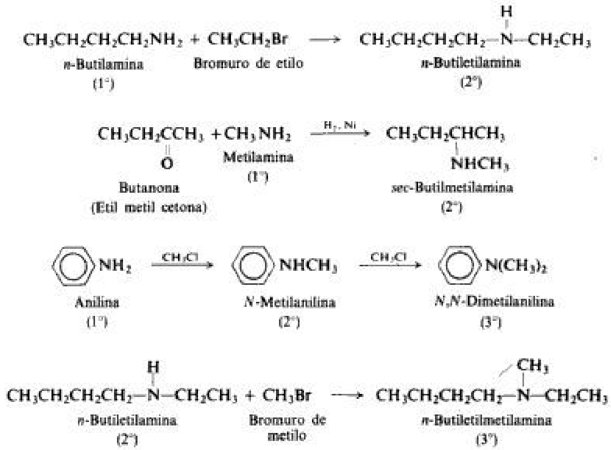
26.12 Degradación de amidas según Hofmann

Como método de síntesis de aminas, la degradación de amidas según Hofmann tiene la característica especial de generar un producto con un carbono menos que el material original. Podemos apreciar que la reacción comprende la migración de un grupo desde el carbono carbonílico hacia el átomo de nitrógeno adyacente, por lo que es un ejemplo de *transposición molecular*. (Volveremos a la degradación de Hofmann y trataremos su mecanismo con más detalle en las Secs. 32.2 a 32.5.)



26.13 Síntesis de aminas secundarias y terciarias

Hasta aquí estudiamos principalmente la síntesis de aminas primarias. Las secundarias y terciarias pueden prepararse por adaptación de alguno de los procedimientos ya descritos: amonólisis de halogenuros y aminación reductiva. Por ejemplo:

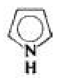


Donde se empleó amoniaco para producir una amina primaria, puede usarse ésta para generar una amina secundaria y para obtener una terciaria. En cada una de estas síntesis, la tendencia es llegar más allá de la primera etapa, por lo que se forma la amina del tipo superior al deseado.

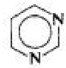
26.14 Aminas heterocíclicas

Un tipo de amino compuesto muy importante es aquel donde el nitrógeno forma parte de un anillo. Puesto que un anillo de estas características contiene más de un tipo de átomo —nitrógeno más el carbono usual—, se dice que el compuesto del cual forma parte es *heterocíclico*. (Compárense, por ejemplo, los compuestos heterocíclicos oxigenados en las Secs. 19.9 y 19.10.) Los compuestos heterocíclicos se estudiarán con detalle en el capítulo 35. Sin embargo, es difícil progresar en química orgánica sin encontrar compuestos heterocíclicos nitrogenados —de hecho, ya los hemos descrito como reactivos—, por lo que ahora canalizaremos brevemente algunos de ellos.

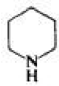
Estas aminas heterocíclicas pueden ser saturadas o no, alifáticas o aromáticas; un nitrógeno comparte el anillo con otro o con un heteroátomo de otro tipo: por ejemplo, oxígeno o azufre.


Pirrol


Piridina


Pirimidina


Pirrolidina


Piperidina


Purina

Algo a tener presente como aspecto importante es que, forme parte de un anillo o no, el nitrógeno sigue siendo nitrógeno. Retiene su propiedad más importante, su *basicidad*, que, según veremos en el capítulo siguiente, es la propiedad que determina el comportamiento químico de las aminas.

Todos hemos oído hablar de las *bases*, cuya secuencia a lo largo de la molécula del ADN constituye el código genético. Estas son bases heterocíclicas y su basicidad se debe al nitrógeno.

PROBLEMAS

1. Escriba estructuras, dé nombres y clasifique como primaria, secundaria o terciaria:
(a) las ocho aminas isómeras de fórmula $C_4H_{11}N$
(b) las cinco aminas isómeras de fórmula C_7H_9N con un anillo bencénico

2. Escriba las fórmulas estructurales de los compuestos siguientes:
(a) *sec*-butilamina
(b) *o*-toluidina
(c) cloruro de anilinio
(d) dietilamina
(e) ácido *p*-aminobenzoico
(f) bencilamina
(g) benzoato de isopropilamonio
(h) *o*-fenilendiamina
(i) *N,N*-dimetilanilina
(j) etanolamina (2-aminoetanol)
(k) *β*-feniletilamina
(l) *N,N*-dimetilaminociclohexano
(m) difenilamina
(n) 2,4-dimetilanilina
(o) yoduro de tetra-*n*-butilamonio
(p) *p*-anisidina

3. Indique cómo puede prepararse *n*-propilamina con cada uno de los compuestos siguientes:
(a) bromuro de *n*-propilo
(b) alcohol *n*-propílico
(c) propionaldehído
(d) 1-nitropropano
(e) propionitrilo
(f) *n*-butiramida
(g) alcohol *n*-butílico
(h) alcohol etílico

¿Cuál de estos métodos puede aplicarse a la preparación de anilina? ¿De bencilamina?

4. Desarrolle todos los pasos para una posible síntesis de laboratorio de cada uno de los siguientes compuestos, utilizando benceno, tolueno y alcoholes de cuatro carbonos o menos, y cualquier reactivo inorgánico necesario.
(a) isopropilamina
(b) *n*-pentilamina
(c) *p*-toluidina
(d) etilisopropilamina
(e) *α*-feniletilamina
(f) *β*-feniletilamina
(g) *m*-cloroanilina
(h) ácido *p*-aminobenzoico
(i) 3-aminoheptano
(j) *N*-etilanilina
(k) 2,4-dinitroanilina
(l) la droga *bencedrina* (2-amino-1-fenilpropano)
(m) *p*-nitrobencilamina
(n) 2-amino-1-feniletanol

5. Desarrolle todos los pasos para una posible síntesis de laboratorio de los siguientes compuestos, usando ácido palmítico, $n\text{-}C_{15}H_{31}COOH$,

(a) $n\text{-}C_{16}H_{33}NH_2$
(b) $n\text{-}C_{17}H_{35}NH_2$
(c) $n\text{-}C_{15}H_{31}NH_2$
(d) $n\text{-}C_{15}H_{31}CH(NH_2)\text{-}n\text{-}C_{16}H_{33}$

6. Basándose en las siguientes síntesis, dé las estructuras de *putrescina* y *cadaverina*; encontradas en la carne en putrefacción:

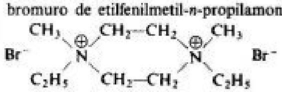
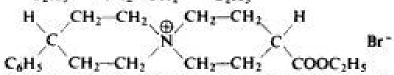
(a) bromuro de etileno $\xrightarrow{KCN}$ $C_4H_4N_2$ $\xrightarrow{Na,\ C_2H_5OH}$ putrescina ($C_4H_{12}N_2$)

(b) $Br(CH_2)_5Br$ $\xrightarrow{NH_3}$ cadaverina ($C_5H_{14}N_2$)

7. Una de las materias primas para manufacturar el Nylon 66 es la *hexametilendiamina*, $H_2N(CH_2)_6NH_2$. Esta amina, en gran parte, se obtiene por un proceso que comienza con la adición 1,4 de cloro al 1,3-butadieno. ¿Cuáles podrían ser los siguientes pasos de este proceso?

8. Desarrolle todos los pasos de una posible síntesis para la β-alanina (ácido β-aminopropiónico), comenzando con anhídrido succínico.

9. Con modelos y dibujando fórmulas, describa las formas estereoisómeras en las que pueden existir cada uno de los siguientes compuestos. Indique qué estereoisómeros, una vez separados de todos los demás, son ópticamente activos e inactivos.

(a) α-feniletilamina
(b) *N*-etil-*N*-metilanilina
(c) bromuro de etilfenilmetil-*n*-propilamonio
(d) 
(e) 
(f) óxido de etilfenilmetilamina $(CH_3)(C_2H_5)(C_6H_5)N\text{—}O$

10. Se conocen dos isómeros geométricos de la benzaldoxima, $C_6H_5CH{=}NOH$. (a) Escriba sus estructuras, indicando la geometría de las moléculas. (b) Indique cómo resulta esta geometría a partir de sus configuraciones electrónicas. (c) ¿Hay isomería geométrica para la benzofenonoxima, $(C_6H_5)_2C{=}NOH$? ¿Para la acetofenonoxima, $C_6H_5C(CH_3){=}NOH$? ¿Para azobenceno, $C_6H_5N{=}NC_6H_5$?

11. (a) Dé fórmulas estructurales para los compuestos A hasta D.

$$\text{ftalimida (Sec. 24.14)} + \text{KOH(alc.)} \longrightarrow \text{A } (C_8H_4O_2NK)$$

$$\text{A} + CH_3CH_2CH_2Br,\ \text{calor} \longrightarrow \text{B } (C_{11}H_{11}O_2N)$$

$$\text{B} + H_2O,\ OH^-,\ \text{calor} \longrightarrow \text{C } (C_3H_9N) + \text{D}$$

(b) Esta secuencia ilustra la **síntesis de Gabriel**. ¿Qué tipo de compuesto produce? ¿Qué ventaja especial ofrece sobre métodos alternativos para la producción de estos compuestos? ¿De qué propiedad especial de la ftalimida depende esta síntesis?

Aminas II. Reacciones

27.1 Reacciones

Al igual que el amoniaco, los tres tipos de aminas contienen nitrógeno que posee un par de electrones no compartido, por lo que son químicamente muy semejantes al amoniaco (Fig. 27.1). *La tendencia del nitrógeno a compartir este par de electrones es la base de todo el comportamiento químico de las aminas*: basicidad, acción nucleofílica —tanto en la sustitución alifática como en la del acilo— y alta reactividad de los anillos aromáticos con grupos amino o amino sustituidos.

REACCIONES DE LAS AMINAS

1. **Basicidad. Formación de sales.** Estudiada en las secciones 26.5 y 27.2 a 27.4.

$$RNH_2 + H^+ \rightleftarrows RNH_3^+$$

$$R_2NH + H^+ \rightleftarrows R_2NH_2^+$$

$$R_3N + H^+ \rightleftarrows R_3NH^+$$

CONT.

Fig. 27.1 Estructura molecular y reactividad química. Modelos de: (*a*) amoniaco NH_3; (*b*) metilamina, CH_3NH_2; (*c*) dimetilamina, $(CH_3)_2NH$; (*d*) trimetilamina $(CH_3)_3N$. El comportamiento químico de las aminas depende de la tendencia del nitrógeno a compartir su par de electrones no compartido, el cual se muestra en la parte frontal en cada uno de los modelos.

CONT.

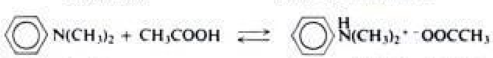
Ejemplos:



Anilina — Cloruro de anilinio (Clorhidrato de anilina)

$$(CH_3)_2NH + HNO_3 \rightleftharpoons (CH_3)_2NH_2^+NO_3^-$$

Dimetilamina — Nitrato de dimetilamonio



N,N-Dimetilanilina — Acetato de *N,N*-dimetilanilinio

CONT.

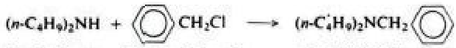
CONT.

2. **Alquilación.** Estudiada en las secciones 26.13 y 27.5.

$$RNH_2 \xrightarrow{RX} R_2NH \xrightarrow{RX} R_3N \xrightarrow{RX} R_4N^+X^-$$

$$ArNH_2 \xrightarrow{RX} ArNHR \xrightarrow{RX} ArNR_2 \xrightarrow{RX} ArNR_3{}^+X^-$$

Ejemplos:



Di-*n*-butilamina (2°) — Cloruro de bencilo — Bencildi(*n*-butil)amina (3°)

$$n\text{-}C_3H_7NH_2 \xrightarrow{CH_3I} n\text{-}C_3H_7NHCH_3 \xrightarrow{CH_3I} n\text{-}C_3H_7N(CH_3)CH_3 \xrightarrow{CH_3I} n\text{-}C_3H_7N(CH_3)_2CH_3{}^+I^-$$

n-Propilamina (1°) — Metil-*n*-propilamina (2°) — Dimetil-*n*-propilamina (3°) — Yoduro de trimetil-*n*-propilamonio (4°)

3. **Conversión a amidas.** Estudiada en la sección 27.7.

Primaria: RNH_2

- $\xrightarrow{R'COCl}$ **R'CO—NHR** Una amida *N*-sustituida
- $\xrightarrow{ArSO_2Cl}$ **$ArSO_2$—NHR** Una sulfonamida *N*-sustituida

Secundaria: R_2NH

- $\xrightarrow{R'COCl}$ **R'CO—NR_2** Una amida *N,N*-disustituida
- $\xrightarrow{ArSO_2Cl}$ **$ArSO_2$—NR_2** Una sulfonamida *N,N*-disustituida

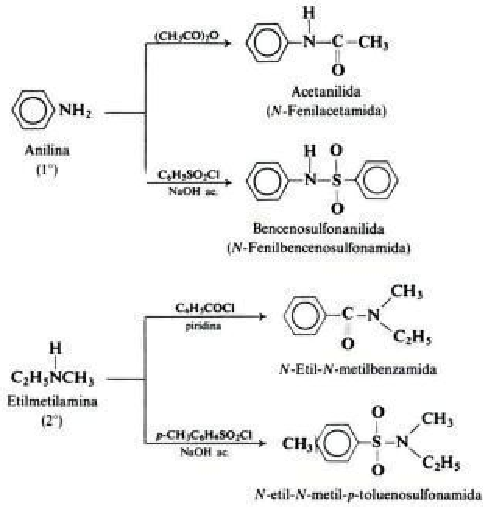
Terciaria: R_3N

- $\xrightarrow{R'COCl}$ No hay reacción
- $\xrightarrow{ArSO_2Cl}$ No hay reacción según condiciones de la prueba de Hinsberg (*sin embargo, véase* Sec. 27.19)

CONT.

CONT.

Ejemplos:

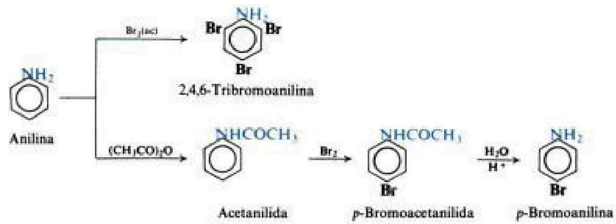


4. **Sustitución anular en aminas aromáticas.** Estudiada en las secciones 27.8, 27.11 y 27.18.

$-NH_2$, $-NHR$, $-NR_2$ } Activan poderosamente y dirigen a *orto, para* en la sustitución electrofílica aromática

$-NHCOR$: Activador menos poderoso que $-NH_2$

Ejemplos:



CONT.

CONT.



N,N-Dimetil-anilina — *p*-Nitroso-*N,N*-dimetilanilina



N,N-Dimetil-anilina — Cloruro de bencenodiazonio — Un compuesto azo

5. **Eliminación de Hofmann en sales de amonio cuaternarias.** Estudiada en las secciones 27.5 y 27.6.



Sal de amonio cuaternaria — Alqueno — Amina 3°

6. **Reacciones con ácido nitroso.** Estudiadas en las secciones 27.11 y 27.12.

Aromáticas primarias: $ArNH_2 \xrightarrow{HONO} Ar{-}N{\equiv}N^+$ Sal de diazonio

Alifáticas primarias: $RNH_2 \xrightarrow{HONO} [R{-}N{\equiv}N^+] \xrightarrow{H_2O} N_2 +$ mezcla de alcoholes y alquenos

Aromáticas o alifáticas secundarias: $ArNHR$ o $R_2NH \xrightarrow{HONO} Ar{-}N(R){-}N{=}O$ o $R_2N{-}N{=}O$ *N*-Nitrosoamina

Aromáticas terciarias:



p-Nitrosocompuesto

27.2 Basicidad de aminas. Constante de basicidad

Al igual que el amoniaco, las aminas son convertidas en sus sales por ácidos minerales acuosos y se liberan de ellas por hidróxidos acuosos. Por consiguiente, al igual que el amoniaco, las aminas son más básicas que el agua y menos que el ion hidróxido:

$$\underset{\text{Base más fuerte}}{RNH_2} + H_3O^+ \longrightarrow RNH_3^+ + \underset{\text{Base más débil}}{H_2O}$$

$$RNH_3^+ + \underset{\text{Base más fuerte}}{OH^-} \longrightarrow \underset{\text{Base más débil}}{RNH_2} + H_2O$$

Es conveniente comparar acideces de ácidos carboxílicos midiendo el grado de cesión de iones hidrógeno al agua. La constante de equilibrio para esta reacción se combina con $[H_2O]$ para obtener la constante de acidez, K_a. También es conveniente comparar las basicidades de aminas para determinar el grado de aceptación de iones hidrógeno del agua; al combinar la constante de equilibrio para este proceso con $[H_2O]$ se obtiene la **constante de basicidad**, K_b.

$$RNH_2 + H_2O \rightleftarrows RNH_3^+ + OH^-$$

$$K_b = K_{eq}[H_2O] = \frac{[RNH_3^+][OH^-]}{[RNH_2]}$$

Cada amina tiene su K_b característico: cuanto mayor es su valor, tanto más fuerte es la base.

Tendremos en cuenta el hecho de que la solución acuosa de una amina contiene como base principal a ésta (o al amoniaco, si se trata de una solución de éste) y no al ion hidróxido. La medición de $[OH^-]$ es un modo conveniente para comparar basicidades.

En la tabla 26.1 (Sec. 26.4) se observa que las aminas alifáticas de los tres tipos tienen valores de K_b que fluctúan entre 10^{-3} y 10^{-4} (0.001 a 0.0001); por ello, son bases algo más fuertes que el amoniaco ($K_b = 1.8 \times 10^{-5}$). En cambio, las aminas aromáticas son bases considerablemente más débiles que el amoniaco, pues K_b vale 10^{-9} o menos. Los sustituyentes anulares tienen un efecto muy marcado sobre la basicidad de aminas aromáticas: la *p*-nitroanilina, por ejemplo, tiene 1/4000 de la basicidad de la anilina (Tabla 27.1).

Tabla 27.1 CONSTANTES DE BASICIDAD DE ANILINAS SUSTITUIDAS

K_b de anilina = $4{,}2 \times 10^{10}$					
	K_b		K_b		K_b
p-NH_2	140×10^{-10}	*m*-NH_2	10×10^{-10}	*o*-NH_2	3×10^{-10}
p-OCH_3	20	*m*-OCH_3	2	*o*-OCH_3	3
p-CH_3	12	*m*-CH_3	5	*o*-CH_3	2.6
p-Cl	1	*m*-Cl	0.3	*o*-Cl	0.05
p-NO_2	0.001	*m*-NO_2	0.029	*o*-NO_2	0.00006

27.3 Estructura y basicidad

Estudiemos la relación entre la basicidad de las aminas y sus estructuras. Trataremos la basicidad de la misma forma que la acidez: compararemos las estabilidades de las aminas con las de sus iones; cuanto más estables sean éstos en relación con las aminas de las que derivan, tanto más básicas serán aquellas.

En primer lugar, las aminas son más básicas que los alcoholes, éteres, ésteres, etc., por la misma razón que el amoniaco es más básico que el agua: el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno y puede acomodar mejor la carga positiva del ion.

Una amina alifática es más básica que el amoniaco, porque los grupos alquilo liberadores de electrones tienden a dispersar la carga positiva del ion amonio sustituido, estabilizándolo de una manera imposible para el ion amonio no sustituido. Por consiguiente, un ion

amonio es estabilizado por liberación de electrones del mismo modo que un carbocatión (Sec. 5.21). También podemos considerar que un grupo alquilo empuja electrones hacia el nitrógeno, dejando así más disponible al cuarto par para ser compartido con un ácido. (Las diferencias en basicidad entre aminas alifáticas primarias, secundarias y terciarias se deben a una combinación de factores polares y de solvatación.)



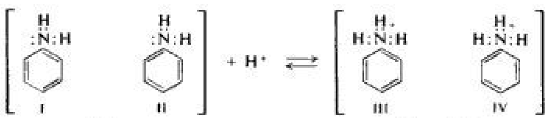
R libera electrones: deja más accesible al par no compartido — *R libera electrones: estabiliza al ion, aumenta la basicidad*

¿Cómo podemos justificar el hecho de que las aminas aromáticas son bases más débiles que el amoniaco? Comparemos las estructuras de la anilina y del ion anilinio con las del amoniaco y del ion amonio. Veremos que tanto el amoniaco como el ion amonio pueden representarse satisfactoriamente utilizando una sola estructura:



Amoniaco — Ion amonio

La anilina y el ion anilinio contienen un anillo bencénico, por lo que son híbridos de las estructuras de Kekulé I y II, y III y IV, respectivamente. Esta resonancia se supone que

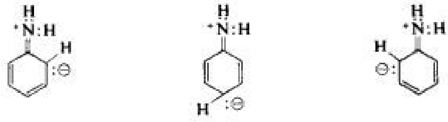


Anilina — Ion anilinio

estabiliza por igual a la amina y su ion. Rebaja el contenido energético de cada uno en la misma cantidad de kilocalorías por mol, de manera que no afecta a la *diferencia* de sus contenidos energéticos; es decir, no afecta al ΔG de ionización. Si no concurrieran otros factores, supondríamos que la basicidad de la anilina es casi igual a la del amoniaco.

Sin embargo, hay que considerar estructuras adicionales. Para explicar el poderoso efecto activante del grupo $—NH_2$ en la sustitución electrofílica aromática (Sec. 14.18), supongamos que el carbocatión intermediario es estabilizado por estructuras que contienen un doble enlace entre el nitrógeno y el anillo; la contribución de estas estructuras sencillamente indican la tendencia del nitrógeno a compartir su cuarto par de electrones y aceptar una carga positiva. El grupo $—NH_2$ tiende a compartir electrones con el anillo, no sólo en el carbocatión, que es el intermediario en la sustitución electrofílica aromática, sino también en la molécula de anilina propiamente dicha.

Por consiguiente, la anilina no sólo es un híbrido de las estructuras I y II, sino también de V, VI y VII. No podemos dibujar estructuras comparables para el ion anilinio. La contribución de las tres estructuras V, VI y VII estabiliza a la amina de un modo no posible



V VI VII

para el ion amonio: la resonancia rebaja así el contenido energético de la anilina en mayor grado que el ion anilinio. El efecto neto es el desplazamiento del equilibrio en la dirección de menor ionización, es decir, hacer menor el valor de K_b (Fig. 27.2). (Véase no obstante la exposición de Sec. 23.11.)

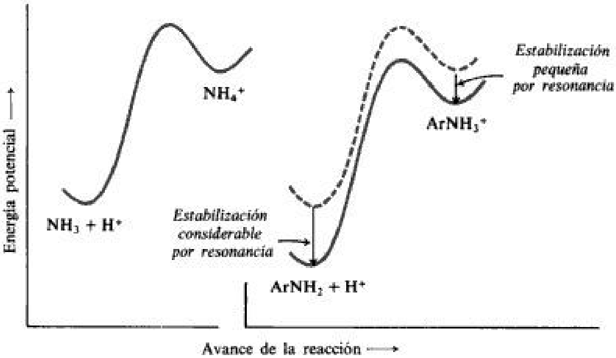


Fig. 27.2 Estructura molecular y posición de equilibrio. La amina aromática estabilizada por resonancia es una base más débil que el amoniaco. (Gráficos alineados entre sí para facilitar la comparación.)

La baja basicidad de las aminas aromáticas se debe, por tanto, al hecho de que la amina se estabiliza por resonancia más que el ion.

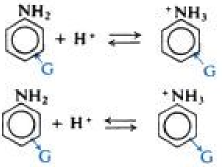
Además, podemos decir que la anilina es una base más débil que el amoniaco, porque el cuarto par de electrones se encuentra comprometido parcialmente con el anillo, por lo que está menos disponible para ser compartido con un ion hidrógeno. La tendencia del grupo $-NH_2$ de liberar electrones hacia el anillo aromático (por resonancia) hace que éste sea más reactivo ante un ataque electrofílico. Al mismo tiempo, esta tendencia reduce necesariamente la basicidad de la amina. Consideraciones similares son válidas para otras aminas aromáticas.

27.4 Efecto de sustituyentes sobre la basicidad de aminas aromáticas

¿Cómo afectan los sustituyentes anulares a la basicidad de una amina aromática?

La tabla 27.1 (Sec. 27.2) indica que un sustituyente liberador de electrones, como —CH_3, aumenta la basicidad de la anilina, mientras que uno que los atrae, como —X o —NO_2, la disminuye. Estos efectos son lógicos: una liberación de electrones tiende a dispersar la carga positiva del ion anilinio, por lo que éste se estabiliza en relación con la amina; la atracción de electrones, en cambio, tiende a intensificar la carga positiva del ion anilinio, por lo que este se desestabiliza en relación con la amina.

Basicidad de aminas aromáticas



G *libera electrones: estabiliza al catión aumenta la basicidad* — G = —NH_2, —OCH_3, —CH_3

G *atrae electrones: desestabiliza al catión, disminuye la basicidad* — G = —NH_3^+, —NO_2, —SO_3^-, —COOH, —X

Podemos comprender ahora que los sustituyentes que acentúan la basicidad activan un anillo aromático en una sustitución electrofílica, mientras que aquellos que la debilitan, desactivan un anillo en esas sustituciones (véase Sec. 14.5). La basicidad depende de la posición del equilibrio y, en consecuencia, de las estabilidades relativas de reactivos y productos. En la sustitución electrofílica aromática, la reactividad depende de la velocidad y, por consiguiente, de las estabilidades relativas de los reactivos y del estado de transición. Sin embargo, en ambos casos, el efecto de un sustituyente determinado es el mismo, puesto que el factor de control es el acomodo de una carga positiva.

Un sustituyente determinado afecta a la basicidad de una amina y a la acidez de un ácido carboxílico en sentidos opuestos (compárese con Sec. 23.14). Esto es correcto, pues la basicidad depende de la posibilidad de acomodar una carga positiva; la acidez, entonces, depende de la capacidad para acomodar una carga negativa.

Una vez más apreciamos la operación del **efecto orto** (Sec. 23.14). Incluso los sustituyentes que liberan electrones debilitan la basicidad cuando están en posición *orto* con respecto al grupo amino. Los que atraen electrones lo hacen en escala mucho mayor desde la posición *orto* que desde *meta* o *para*.

Asimismo, consideramos que un grupo liberador de electrones empuja a estos hacia el nitrógeno y que el cuarto par queda más disponible para ser compartido con un ácido, mientras que un sustituyente que los atrae ayuda a alejarlos del nitrógeno y que el cuarto par queda menos accesible para ser compartido.

27.5 Sales de amonio cuaternarias. Metilación exhaustiva. Eliminación de Hofmann

Al igual que el amoniaco, una amina puede reaccionar con un halogenuro de alquilo; el producto es una amina del tipo superior siguiente. El halogenuro de alquilo sufre una sustitución nucleofílica; la amina sirve como reactivo nucleofílico. Podemos observar que uno de los hidrógenos unido al nitrógeno ha sido reemplazado por un grupo alquilo, por lo que la reacción se describe a menudo como *alquilación de aminas*. La amina puede ser alifática o aromática, primaria, secundaria o terciaria; el halogenuro es, por lo general, de alquilo.

$$\underset{1°}{RNH_2} \xrightarrow{RX} \underset{2°}{R_2NH} \xrightarrow{RX} \underset{3°}{R_3N} \xrightarrow{RX} \underset{4°}{R_4N^+X^-}$$

Hemos mencionado que la alquilación de aminas es una reacción colateral en la amonólisis de halogenuros de alquilo para preparar aminas primarias (Sec. 26.10), y también un método para obtener aminas secundarias y terciarias (Sec. 26.13). Veamos ahora un aspecto adicional de esta reacción: la formación de sales de amonio cuaternarias.

Las sales de amonio cuaternarias son los productos finales de la alquilación del nitrógeno y tienen la fórmula $R_4N^+X^-$. Hay cuatro grupos orgánicos unidos covalentemente al nitrógeno, y la carga positiva de este ion queda neutralizada por algún ion negativo. Cuando se trata una sal de una amina primaria, secundaria o terciaria con ion hidróxido, el nitrógeno libera un ion hidrógeno, que queda en forma de amina. El ion de amonio cuaternario, en cambio, no teniendo ningún protón que entregar, no es afectado por el hidróxido.

Cuando se trata de una solución de un halogenuro de amonio cuaternario con óxido de plata, se precipita halogenuro de plata. Al filtrar esta mezcla y luego evaporarla hasta secar, se obtiene un sólido libre de halógeno. Una solución acuosa de esta sustancia es fuertemente alcalina, y es comparable a una de hidróxido de sodio o potasio. Este compuesto se llama **hidróxido de amonio cuaternario**, y tiene la estructura $R_4N^+OH^-$. Su solución acuosa es básica por la misma razón que lo es la de hidróxidos de sodio o potasio: contiene iones hidróxido.



Sal de amonio cuaternaria — Hidróxido de amonio cuaternario — *Insoluble*

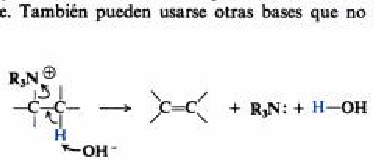
Al calentar un hidróxido de amonio cuaternario fuertemente (a 125 °C o más), se descompone para generar agua, a una amina terciaria y un alqueno. Por ejemplo, el hidróxido de trimetil-*n*-propilamonio da trimetilamina y propileno:



Hidróxido de trimetil-*n*-propilamonio — Trimetilamina — Propileno

Esta reacción, conocida como **eliminación de Hofmann**, es semejante a la deshidrohalogenación de un halogenuro de alquilo (Sec. 7.12). Lo más común es que la reacción sea E2: el ion

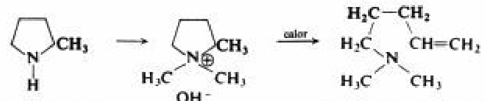
hidróxido abstrae un protón de un carbono; expulsa una molécula de amina terciaria y genera un doble enlace. También pueden usarse otras bases que no sean iones hidróxido.



Se conocen también eliminaciones E1 en sales de amonio cuaternarias. Como es usual, las reacciones E1 y E2 compiten con las de sustitución, que pueden ser S_N2 o S_N1. (*Problema*: ¿Qué productos resultarían de la sustitución?)

La formación de sales de amonio cuaternarias, seguida de una eliminación como la recién descrita, es muy útil en la determinación de la estructura de ciertas sustancias complejas que contienen nitrógeno. El compuesto, que puede ser una amina primaria, secundaria o terciaria, se convierte en hidróxido de amonio cuaternario por tratamiento con un exceso de yoduro de metilo y óxido de plata. El número de grupos metilo absorbidos por el nitrógeno depende del tipo de amina: una primaria se combinará con tres de ellos; una secundaria con dos, y una terciaria, con sólo uno. Este proceso se conoce como **metilación exhaustiva de aminas**.

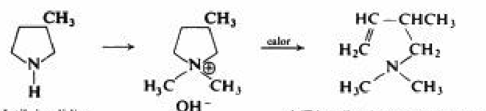
Al ser calentado, un hidróxido de amonio cuaternario sufre una eliminación, convirtiéndose en un alqueno y una amina terciaria. A partir de las estructuras de estos productos a menudo es posible deducir la estructura de la amina original. Como ejemplo sencillo, compárense los productos (I y II) obtenidos de las aminas cíclicas isómeras siguientes:



2-Metilpirrolidina

5-(Dimetilamino)-1-penteno

I



3-Metilpirrolidina

4-(Dimetilamino)-3-metil-1-buteno

II

27.6 Eliminación E2: orientación de Hofmann. El estado de transición E2 variable

Donde la estructura lo permite, la eliminación E2 puede generar una mezcla de isómeros; el que predomina está determinado por la orientación de la eliminación. Vimos que en la deshidrohalogenación la orientación es *Saytzeff* (Sec. 7.20): el producto preferente es el alqueno más ramificado, que es el más estable. Dijimos que la orientación es controlada por el carácter alquénico del estado de transición.

¿Cuál es la orientación de la eliminación de Hofmann? Un ejemplo basta para ilustrar el tipo de sucesos que tiene lugar:

$$CH_3CH_2CH_2\underset{\oplus N(CH_3)_3}{\underset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow[C_2H_5OH]{C_2H_5ONa} CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2 + CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$$

Ion 2-pentil-trimetilamonio; 1-Penteno 96%; 2-Penteno 4%

Podemos apreciar que el producto preferente, en este caso, es el alqueno *menos* ramificado, 1-penteno. Este tipo de orientación se conoce como la *orientación de Hofmann*, ya que fue observada por primera vez por Hofmann durante un estudio de este tipo de reacción en particular.

¿Cómo explicamos esta orientación? Para reconocer los factores que operan en este caso, volvamos a la deshidrohalogenación y tomemos como ejemplo la eliminación en los halogenuros de 2-hexilo mediante la base fuerte metóxido de sodio. El yoduro, bromuro y cloruro reaccionan con orientación de Saytzeff, pero el fluoruro da predominantemente el alqueno menos sustituido, 1-hexeno; esto es, reacciona con la orientación de Hofmann. Podemos observar, además, un aumento sostenido de la cantidad de 1-hexeno en la serie I, Br, Cl, F.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2\underset{X}{\underset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow[E2]{CH_3ONa/CH_3OH} \text{2-hexeno} + \text{1-hexeno}$$

X =	2-hexeno	1-hexeno
I	81%	19%
Br	72	28
Cl	67	33
F	30	70

Como mejor se comprenden estas observaciones es a partir de lo que Bunnett (Sec. 7.19) denominó la teoría del *estado de transición variable* en la eliminación E2. Recordemos que estamos hablando de una eliminación de un solo paso: tanto la unión C—H como la C—X, se rompen en el mismo estado de transición. Pero hay todo un espectro de estados de transición E2 que difieren en el *grado* de ruptura relativo de estos dos enlaces.

Estado de transición E2 variable



Semejante a un carbocatión — Central — Semejante a un carbanión

Mucho carácter de alqueno

En el centro del espectro se halla el estado de transición descrito antes para la eliminación en halogenuros de alquilo: ambas uniones, C—H y C—X, se han roto en grado considerable, el estado de transición tiene un carácter alquénico considerable y la orientación es de Saytzeff.

Sin embargo, si la ruptura de la unión C—H excede considerablemente a la de la unión C—X, el estado de transición tiene poco carácter de alqueno. En cambio, se ha desarrollado una carga negativa sobre el carbono que está perdiendo el protón. En este caso, el estado de transición tiene *carácter carbaniónico*; su estabilidad se controla, como es de suponer, por la dispersión o concentración de la carga negativa: grupos que atraen electrones estabilizan, y los que los liberan, desestabilizan. Por consiguiente, tenemos el estado de transición semejante a un carbanión en uno de los extremos del espectro.

En el otro extremo del espectro tenemos el estado de transición donde la ruptura de la unión C—X excede considerablemente a la de la unión C—H. Se desarrolla una carga positiva sobre el carbono que está perdiendo el grupo saliente, confiriéndole al estado de transición un carácter carbocatiónico. El carácter alquénico disminuye, con lo que podemos anticipar una orientación de Saytzeff menos marcada.

Consideremos la eliminación en los halogenuros de 2-hexilo. Con el yoduro hay una ruptura considerable de ambas uniones en el estado de transición, mucho carácter de alqueno y formación preferida del alqueno más estable: orientación de Saytzeff. A medida que nos desplazamos en la serie I, Br, Cl, F, la unión C—X se hace más fuerte, por lo que disminuye el grado de ruptura en el estado de transición. Al mismo tiempo, aumenta el efecto de atracción de electrones de X, favoreciendo con esto el desarrollo de una carga negativa. Tenemos ruptura C—H predominante en el fluoruro, con poco carácter de alqueno, pero carácter carbaniónico considerable en el estado de transición. Un hidrógeno primario es separado preferencialmente por una base, puesto que esto permite el desarrollo de una carga negativa sobre un carbono primario, al cual sólo se halla ligado un grupo alquilo liberador de electrones. La orientación es de Hofmann.

Bunnett sostiene que la ruptura de una unión C—F se atrasa con respecto a la de una C—H principalmente a causa de la fuerza de la unión C—F. Ingold (Sec. 5.12), que fuera el primero en sugerir el carácter carbaniónico como motivo de la orientación de Hofmann, pensaba que la atracción de electrones por parte del flúor era el factor principal.

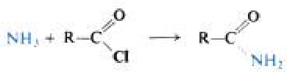
Basándonos en esto, ¿cómo explicamos la orientación de Hofmann en la eliminación E2 de sales de amonio cuaternarias? Aquí, el estado de transición tiene un carácter carbaniónico considerable, al menos en parte, porque la atracción de electrones poderosa del nitrógeno cargado positivamente favorece el desarrollo de una carga negativa. Hay separación preferente de un protón del carbono que mejor puede acomodar la carga negativa parcial: en el ejemplo citado, del carbono primario en lugar del secundario.

Los iones sulfonio, R_3S^+, reaccionan como los de amonio cuaternarios.

La estereoquímica de una eliminación de Hofmann suele ser *anti*, pero menos pronunciada de lo que se suponía hasta hace poco. La eliminación *syn* es importante para ciertos compuestos cíclicos, y puede hacerse importante, incluso para compuestos de cadena abierta, mediante la elección adecuada de la base y del disolvente. Los iones de amonio cuaternarios son más propensos a la eliminación *syn* que los halogenuros y sulfonatos de alquilo. Electrónicamente, la formación *anti* del doble enlace es favorecida en eliminaciones, pero cuando el carácter de alqueno es sólo leve en el estado de transición, como es el caso aquí, entran en juego otros factores: se ha postulado, factores conformacionales.

27.7 Conversión de aminas a amidas sustituidas

Hemos visto que el amoniaco reacciona con cloruros de ácidos para dar amidas (Sec. 24.11), compuestos en los que se ha reemplazado —Cl por el grupo $—NH_2$. No debe extrañar que



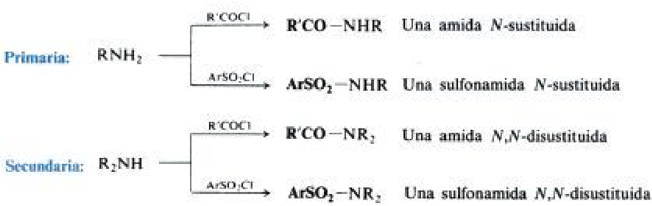
los cloruros de ácidos sulfónicos reaccionen de forma análoga. En estas reacciones, el amoniaco hace las veces de reactivo nucleofílico, atacando al carbono carbonílico o al azufre



Un cloruro de sulfonilo Una sulfonamida

y desplazando un ion cloruro. Durante el proceso, el nitrógeno pierde un protón, que pasa a una segunda molécula de amoniaco u otra base.

Las aminas primarias y secundarias pueden reaccionar de manera similar con cloruros de ácidos para formar **amidas sustituidas**, que son compuestos donde se ha reemplazado —Cl por el grupo —NHR o $—NR_2$:

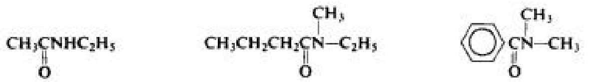


Terciaria: R_3N —$\xrightarrow{R'COCl}$ No hay reacción

—$\xrightarrow{ArSO_2Cl}$ No hay reacción según condiciones de la prueba de Hinsberg (*sin embargo, véase* Sec. 27.19).

Aunque básicas, y por tanto nucleofílicas, las aminas terciarias no dan amidas, probablemente porque no puedan perder un protón (para estabilizar el producto), luego de unirse a un carbono o azufre. He aquí una reacción que no sólo requiere que las aminas sean nucleofílicas, sino también que tengan un átomo de hidrógeno unido al nitrógeno. (Sin embargo, compárese con Sec. 27.20).

Las amidas sustituidas generalmente se nombran como derivados de las no sustituidas. Por ejemplo:



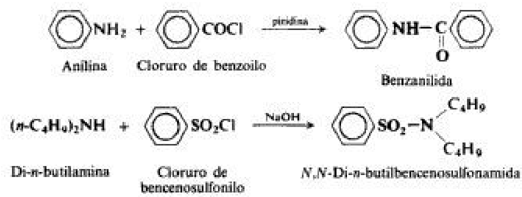
N-Etilacetamida — *N*-Etil-*N*-metilbutiramida — *N,N*-Dimetilbenzamida

En muchos casos, en especial cuando se trata de aminas aromáticas, interesa más la amina de la que deriva la amida que el grupo acilo. En estos casos, la amida sustituida se nombra como un acilderivado de la amina. Por ejemplo:



Acetanilida — Benzanilida — Aceto-*p*-toluidida

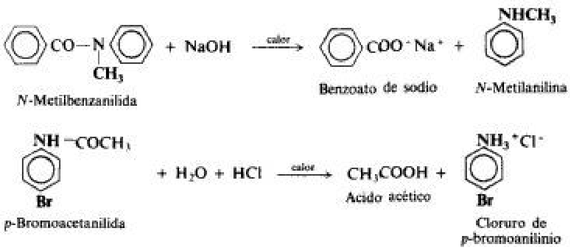
Las amidas sustituidas de ácidos carboxílicos o sulfónicos se preparan por el método de Schotten-Baumann: el cloruro de ácido se agrega a la amina en presencia de una base, que puede ser hidróxido de sodio acuoso o piridina. Por ejemplo:



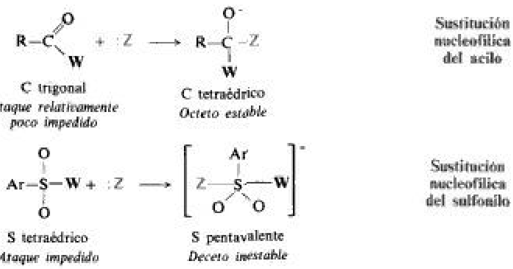
En general, una acetilación se hace con anhidrido acético y no con cloruro de acetilo. Por ejemplo:



Al igual que las amidas simples, las sustituidas también sufren hidrólisis; los productos son el ácido y la amina, aunque se obtiene uno o otro como sal, según la acidez o alcalinidad del medio.

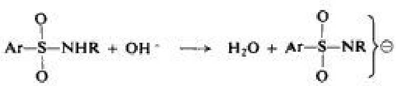


Las sulfonamidas se hidrolizan con más lentitud que las amidas de ácidos carboxílicos. Un examen de sus estructuras revela las posibles causas de esta diferencia. El ataque nucleofílico a un carbono acílico trigonal sufre un impedimento relativamente escaso (Sección 24.4) y comprende una unión temporal de un cuarto grupo, el reactivo nucleofílico. En cambio, el ataque a un azufre sulfonílico tetraédrico se ve relativamente impedido, ya que implica la unión temporal de un *quinto* grupo. El carbono tetraédrico del intermediario



acílico emplea el octeto de electrones permitido. A pesar de que el azufre es capaz de usar más de ocho electrones para enlaces covalentes, este sistema es menos estable que el del octeto. Como resultado, tanto los factores estéricos como los electrónicos tienden a reducir la reactividad de los compuestos sulfonílicos, comparada con la de los derivados de acilo.

Hay otra diferencia adicional entre las amidas de los dos tipos de ácidos. La amida sustituida correspondiente a una amina primaria tiene aún un hidrógeno unido al nitrógeno, que como resultado, es *ácido*: esta acidez es apreciable en el caso de una sulfonamida y es mucho mayor que en una amida de un ácido carboxílico. Una sulfonamida monosustituida es menos ácida que un ácido carboxílico, pero casi igual que un fenol (Sec. 24.9); reacciona con hidróxidos acuosos para dar sales.

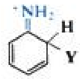


Esta diferencia de acidez también es comprensible. Un ácido sulfónico resulta más ácido que uno carboxílico, porque la carga negativa del anión se dispersa sobre tres oxígenos en lugar de sólo dos. Del mismo modo, una sulfonamida resulta más ácida que una de un ácido carboxílico, porque la carga negativa se dispersa sobre dos oxígenos y un nitrógeno, en vez de sólo un oxígeno y un nitrógeno.

La conversión de una amina en sulfonamida se emplea para determinar el tipo de amina; esto se tratará en la sección correspondiente al análisis (Sec. 27.19).

27.8 Sustitución anular en las aminas aromáticas

Sabemos que los grupos $—NH_2$, $—NHR$ y $—NR_2$ actúan como activadores poderosos y directores *orto,para* en la sustitución electrofílica aromática, efectos que se explicaron con la suposición de que el carbocatión intermediario se estabiliza mediante estructuras como I y II, en las que el nitrógeno tiene una carga positiva y está unido al anillo con un doble enlace. Estas estructuras son muy estables debido a que en ellas todos los átomos (excepto el



I



II

hidrógeno) tienen un octeto de electrones completo. De hecho, es posible que la estructura I, o II, *por sí misma* represente al intermediario.

En dichas estructuras el nitrógeno comparte más de un par de electrones con el anillo, por lo que es portador de la carga del «carbocatión». *Así, la basicidad del nitrógeno justifica* una característica más de las aminas aromáticas.

El grupo acetamido, $—NHCOCH_3$, también es activante y director *orto,para*, pero menos poderoso que un grupo amino libre. La atracción de electrones por parte del oxígeno carbonílico convierte al nitrógeno amídico en una fuente de electrones mucho más pobre que el nitrógeno de una amina. Hay menos electrones disponibles para ser compartidos con un ion hidrógeno, de modo que las amidas son bases mucho más débiles que las aminas: las amidas de ácidos carboxílicos no se disuelven en ácidos acuosos diluidos. Los electrones se encuentran menos disponibles para ser compartidos con el anillo aromático, y por eso el grupo acetamido activa menos a este anillo que el grupo amino.

Expresado en forma más precisa, la atracción de electrones que ejerce el oxígeno carbonílico desestabiliza la carga positiva sobre el nitrógeno, aunque esta carga se adquiere por *protonación* o por *ataque electrofílico sobre el anillo.*

[Hemos visto que el grupo $—NR_3^+$ es un desactivante poderoso y un director *meta* (Sec. 14.5). El nitrógeno de una sal de amonio cuaternaria no tiene electrones para compartir con el anillo. Por el contrario, la carga neta efectiva del nitrógeno convierte al grupo en poderoso atractor de electrones.]

El principal problema de la sustitución electrofílica aromática de aminas es que son *demasiado* reactivas. Por ejemplo, en la halogenación, la sustitución tiende a suceder en todas las posiciones *orto* o *para* disponibles:



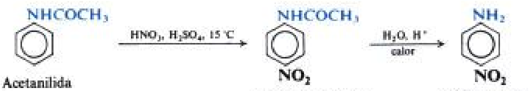
p-Toluidina 3,5-Dibromo-4-aminotolueno

El ácido nítrico no sólo nitra, sino también oxida al anillo altamente reactivo, con una pérdida considerable de material en forma de alquitrán. Además, la amina se convierte en el ion anilinio en el medio fuertemente ácido de la nitración, de modo que la sustitución no la controla el grupo $—NH_2$, sino el $—NH_3^+$, que dirige gran parte de la sustitución a *meta*, debido a su carga positiva.

Hay, por fortuna, una vía sencilla para evitar estas dificultades. *Protegemos* el grupo amino: acetilamos la amina, luego procedemos a la sustitución y, por último, hidrolizamos la amida para obtener la amina sustituida deseada. Por ejemplo:



p-Toluidina Aceto-*p*-toluidida 3-Bromo-4-aminotolueno



Acetanilida *p*-Nitroacetanilida *p*-Nitroanilina

27.9 Sulfonación de aminas aromáticas. Iones dipolares

La anilina por lo general se sulfona por «cocción» de su sal, el bisulfato de anilinio, a unos 180-200 °C, siendo el producto principal el isómero *para*. No podemos tratar la orientación en este caso de la manera usual, teniendo en cuenta la *velocidad* de formación relativa de cada isómero. Se sabe que la sulfonación es reversible y que el *p*-isómero es el más estable; puede ser que el producto obtenido, el *p*-isómero, quede determinado por la posición de un equilibrio y no por la velocidad relativa de formación (véanse Secs. 10.27 y 15.12). También parece probable, al menos en algunos casos, que la sulfonación de aminas proceda por medio de un mecanismo enteramente diferente al de la sustitución aromática corriente.



Cualquiera que sea el mecanismo de su formación, el producto principal de esta reacción es el ácido *p*-aminobencenosulfónico, conocido como **ácido sulfanílico**, un compuesto importante e interesante.

Ante todo, sus propiedades no corresponden a las de un compuesto con un grupo amino y uno sulfónico. Tanto las aminas como los ácidos sulfónicos aromáticos tienen puntos de fusión bajos. Por ejemplo, el ácido bencenosulfónico se funde a 66 °C, y la anilina, a −6 °C. Sin embargo, el ácido sulfanílico tiene un punto de fusión tan elevado que se descompone al calentarlo (a 280-300 °C) antes de poder alcanzar su punto de fusión. Por lo general, los ácidos sulfónicos son muy solubles en agua. Vimos de hecho que a menudo se introduce el grupo sulfónico en una molécula para hacerlo soluble en agua. No obstante, el ácido sulfanílico no sólo es insoluble en disolventes orgánicos, sino que además es casi insoluble en agua. Las aminas se disuelven en ácidos minerales acuosos, porque se convierten en sales solubles. El ácido sulfanílico es soluble en bases acuosas, pero insoluble en ácidos acuosos.

Estas propiedades del ácido sulfanílico pueden comprenderse si aceptamos que tiene la estructura I, que contiene los grupos $—NH_3^+$ y $—SO_3^-$. El ácido sulfanílico es una sal, pero de un tipo bastante especial, llamada **ion dipolar** (también denominada a veces *zwitterión*, del alemán *Zwitter*, «hermafrodita»). Es el producto de la reacción entre un grupo ácido y otro básico que forman parte de la misma molécula. El hidrógeno prefiere unirse al nitrógeno y



I *Insoluble en agua* II *Soluble en agua*

no al oxígeno sencillamente porque el grupo $—NH_2$ es una base más fuerte que el $—SO_3^-$. Un punto de fusión elevado y la insolubilidad en disolventes orgánicos son propiedades típicas de una sal; la insolubilidad en agua no es de sorprender, pues muchas de ellas lo son. En una solución alcalina, el muy básico ion hidróxido arranca un ion hidrógeno al

débilmente básico grupo —NH_2 para generar el ion *p*-aminobencenosulfonato (II), soluble en agua, como lo son la mayoría de las sales sódicas. En solución ácida, en cambio, la estructura del ácido sulfanílico no cambia, por lo que el compuesto permanece insoluble; los ácidos sulfónicos son ácidos fuertes, y sus aniones (bases muy débiles) tienen poca tendencia a aceptar un ion hidrógeno del H_3O^+.

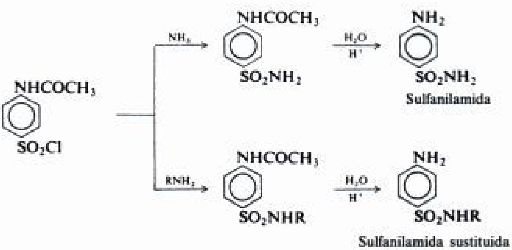
Siempre que la amina sea más básica que el anión del ácido, podemos esperar iones dipolares de moléculas que contienen un grupo amino y otro ácido.

27.10 Sulfanilamida. Las drogas sulfa

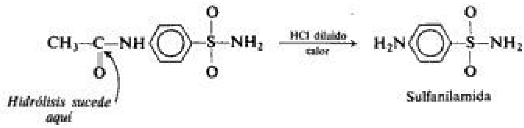
La amida del ácido sulfanílico (*sulfanilamida*) y ciertas amidas sustituidas relacionadas con ella son de importancia medicinal considerable y se conocen como *drogas sulfa*. A pesar de haber sido reemplazadas en gran parte por los antibióticos (como penicilina, terramicina, cloromicetina y aureomicina), las drogas sulfa aún tienen usos medicinales y ocupan un lugar importante de la producción de la industria farmacéutica.

Las sulfonamidas se preparan por reacción de un cloruro de sulfonilo con amoniaco o una amina. Sin embargo, la presencia de un grupo amino en la molécula del ácido sulfónico presenta un problema especial: si se convirtiera el ácido sulfanílico en el cloruro correspondiente, el grupo sulfonilo de una molécula podría atacar al grupo amino de otra para generar una unión amídica. Este problema se resuelve al proteger el grupo amino por una acetilación, operación previa a la preparación del cloruro de sulfonilo. La sulfanilamida y sustancias similares se preparan generalmente de la manera siguiente:





La eliminación selectiva del grupo acetilo en la etapa final concuerda con la observación general de que las amidas de ácidos carboxílicos se hidrolizan con mayor facilidad que las de ácidos sulfónicos.



La actividad antibacteriana —y la toxicidad— de una sulfanilamida tiene su origen en un hecho bastante simple: las enzimas de las bacterias (y las del paciente) la confunden con el ácido *p*-aminobenzoico, un metabolito esencial. En lo que se conoce como *antagonismo metabolito*, la sulfanilamida compite con el ácido *p*-aminobenzoico por los sitios reactivos en las enzimas. Al verse privadas del metabolito esencial, el organismo deja de reproducirse y muere.

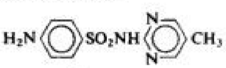


Acido *p*-aminobenzoico



Sulfanilamida sustituida

La bondad de la sulfanilamida como medicamento depende de la naturaleza del grupo R unido al nitrógeno amídico. Este grupo debe conferir al hidrógeno amídico el grado justo de acidez (Sec. 27.7). Sin embargo, éste es sólo uno de los factores implicados. De los cientos de compuestos sintetizados, sólo alrededor de seis tienen la combinación apropiada de actividad antibacteriana elevada y baja toxicidad para el ser humano que necesita de una droga efectiva. En casi todos estos compuestos efectivos, el grupo R contiene un anillo heterocíclico (Cap. 35).



Sulfamerazina



Succinoilsulfatiazol

27.11 Reacciones de las aminas con el ácido nitroso

Cada tipo de amina genera un producto diferente al reaccionar con ácido nitroso, HONO. Este reactivo inestable se genera en presencia de la amina por acción de un ácido mineral sobre nitrito de sodio.

Las aminas primarias aromáticas reaccionan con ácido nitroso para dar *sales de diazonio*, lo que constituye una de las reacciones más importantes de la química orgánica. Las siguientes secciones están dedicadas a la preparación y propiedades de las sales de diazonio aromáticas.

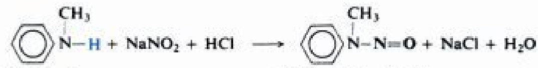
$$\underset{\text{Amina aromática 1°}}{Ar{-}NH_2} + NaNO_2 + 2HX \xrightarrow{\text{frío}} \underset{\text{Una sal de diazonio}}{Ar{-}N_2^+X^-} + NaX + 2H_2O$$

Las aminas primarias alifáticas también reaccionan con ácido nitroso y dan sales de diazonio, pero al ser estas últimas muy inestables y descomponerse para generar una mezcla compleja de productos orgánicos (véase Problema 27.12), el valor sintético de esta reacción

$$\underset{\text{Amina alifática 1°}}{R{-}NH_2} + NaNO_2 + HX \longrightarrow \underset{\textit{Inestable}}{[R{-}N_2{}^+X^-]} \xrightarrow{H_2O} N_2 + \text{mezcla de alcoholes y alquenos}$$

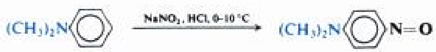
es prácticamente nulo. Sin embargo, dado que se desprende cuantitativamente el nitrógeno, es de cierta importancia analítica, en particular para aminoácidos y proteínas.

Las aminas secundarias, tanto las alifáticas como las aromáticas, reaccionan con ácido nitroso generando *N*-nitrosoaminas.



N-Metilanilina *N*-Nitroso-*N*-metilanilina

Las aminas terciarias aromáticas sufren sustitución en el anillo para dar sustancias con un grupo nitroso, —N═O, unido a un carbono. Así, *N*,*N*-dimetilanilina da principalmente *p*-nitroso-*N*,*N*-dimetilanilina.



N,*N*-Dimetilanilina *p*-Nitroso-*N*,*N*-dimetilanilina

La nitrosación anular es una sustitución electrofílica aromática, en la que el reactivo atacante es el *ion nitrosonio*, ^+NO, o alguna especie (como $H_2\overset{+}{O}{-}NO$ o NOCl) que puede transferir ^+NO al anillo con facilidad. Comparados con los reactivos empleados en la nitración, la sulfonación, halogenación o en la reacción de Friedel-Crafts, el ion nitrosonio es sólo débilmente electrofílico. Por lo común, la nitrosación sólo sucede en anillos que tienen un grupo muy activante, como dialquilamino (—NR_2) o hidroxilo (—OH) (véase Fig. 27.3).

A pesar de las diferencias en cuanto al producto final, la reacción del ácido nitroso con todas estas aminas comprende el mismo paso inicial: un *ataque electrofílico del* ^+NO *con desplazamiento de* H^+. En las aminas primarias y secundarias este ataque sucede en el sitio de mayor disponibilidad de electrones: en el nitrógeno. Las aminas terciarias aromáticas son atacadas en el anillo altamente reactivo.

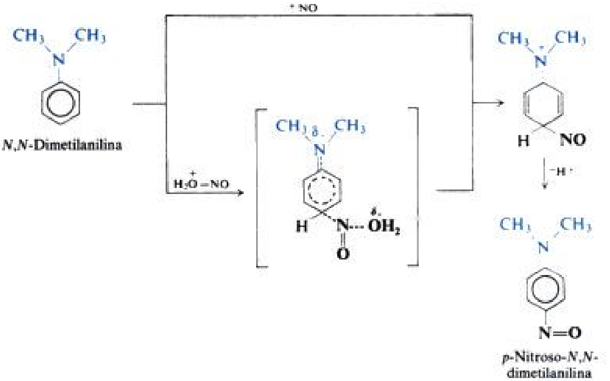


Fig. 27.3 Nitrosación anular de *N,N*-dimetilanilina.

27.12 Sales de diazonio. Preparación y reacciones

Cuando se trata una amina primaria, disuelta o suspendida en un ácido mineral acuoso con nitrito de sodio, se genera una sal de diazonio. Puesto que éstas se descomponen lentamente, aun a temperaturas de un baño de hielo, sus soluciones, una vez preparadas, se emplean de inmediato.

$$\underset{\text{Amina aromática 1°}}{Ar{-}NH_2} + NaNO_2 + 2HX \xrightarrow{\text{frío}} \underset{\text{Una sal de diazonio}}{Ar{-}N{\equiv}N{:}^{+}X^{-}} + NaX + 2H_2O$$

Las sales de diazonio dan gran número de reacciones y pueden agruparse en dos clases: **reemplazo**, en la que se pierde nitrógeno como N_2 y en su lugar anular queda otro átomo o grupo, y **copulación**, en la que el nitrógeno queda retenido.

REACCIONES DE LAS SALES DE DIAZONIO

1. Reemplazo del nitrógeno

$$Ar{-}N_2^+ + :Z \longrightarrow Ar{-}Z + N_2$$

(a) Reemplazo por —Cl, —Br y —CN. Reacción de Sandmeyer. Estudiados en las secciones 27.13 y 27.14.

$$Ar{-}N_2^+ \xrightarrow{CuCl} Ar{-}Cl + N_2$$

$$Ar{-}N_2^+ \xrightarrow{CuBr} Ar{-}Br + N_2$$

$$Ar{-}N_2^+ \xrightarrow{CuCN} Ar{-}CN + N_2$$

Ejemplos:



o-Toluidina — Cloruro de *o*-toluenodiazonio — *o*-Clorotolueno



o-Toluidina — *o*-Bromotolueno



o-Toluidina — *o*-Tolunitrilo

(b) Reemplazo por —I. Estudiado en la sección 27.13.

$$Ar{-}N_2^+ + I^- \longrightarrow Ar{-}I + N_2$$

Ejemplo:



Anilina — Yodobenceno

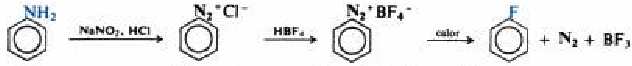
(c) Reemplazo por —F. Estudiado en la sección 27.13.

$$Ar{-}N_2^+BF_4^- \xrightarrow{calor} Ar{-}F + N_2 + BF_3$$

CONT.

CONT.

Ejemplo:



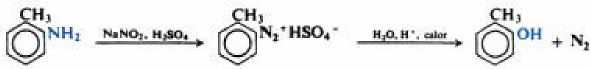
Anilina — Cloruro de bencenodiazonio — Fluoroborato de bencenodiazonio *Se aísla como sal cristalina* — Fluorobenceno

(d) Reemplazo por —OH. Estudiado en la sección 27.15.

$$Ar{-}N_2^+ + H_2O \xrightarrow{H^+} Ar{-}OH + N_2$$

Un fenol

Ejemplo:



o-Toluidina — *o*-Cresol

(e) Reemplazo por —H. Estudiado en la sección 27.16.

$$Ar{-}N_2^+ + H_3PO_2 \xrightarrow{H_2O} Ar{-}H + H_3PO_3 + N_2$$

Ejemplo:



2,4-Dicloroanilina — *m*-Diclorobenceno

2. Copulación. Estudiada en la sección 27.18.



Un azocompuesto

G debe ser un grupo fuerte liberador de electrones: OH, NR_2, NHR, NH_2

Ejemplo:



Cloruro de bencenodiazonio — Fenol — *p*-Hidroxiazobenceno *p*-(Fenilazo)fenol

La mejor manera de introducir en el anillo aromático F, Cl, Br, I, CN, OH y H es mediante el reemplazo de un grupo diazonio. Las sales de diazonio son valiosas en síntesis, no sólo porque dan tantos tipos de compuestos, sino también porque pueden prepararse con casi todas las aminas primarias aromáticas. Hay pocos grupos cuya presencia en la molécula interfiere con la diazotación; en este aspecto, las sales de diazonio son diferentes de los reactivos de Grignard (Sec. 17.17). Las aminas de las que se preparan sales de diazonio se obtienen sin problemas a partir de los correspondientes nitrocompuestos, que se preparan, a su vez, por nitración directa. Por consiguiente, las sales de diazonio son el eslabón más importante de la cadena:

$$ArH \longrightarrow ArNO_2 \longrightarrow ArNH_2 \longrightarrow Ar{-}N_2^+ \longrightarrow \begin{cases} Ar{-}F \\ Ar{-}Cl \\ Ar{-}Br \\ Ar{-}I \\ Ar{-}CN \longrightarrow Ar{-}COOH \\ Ar{-}OH \\ Ar{-}H \end{cases}$$

Además de los átomos y grupos señalados, hay docenas de otros que pueden unirse a un anillo aromático por reemplazo del nitrógeno diazoico, como: —Ar, $—NO_2$, —OR, —SH, —SR, —NCS, —NCO, $—PO_3H_2$, AsO_3H_2, $—SbO_3H_2$. El mejor modo de introducir la mayoría de ellos es por diazotación.

El acoplamiento de sales de diazonio con fenoles y aminas aromáticas genera *azocompuestos*, que son de enorme importancia para la industria de colorantes.

27.13 Sales de diazonio. Reemplazo por halógeno. Reacción de Sandmeyer

El reemplazo del grupo diazonio por —Cl o —Br se realiza mezclando la solución de la sal de diazonio recién preparada con cloruro o bromuro cuproso. Se desprende nitrógeno en forma constante a temperatura ambiente u, ocasionalmente, a temperaturas elevadas. Después de varias horas puede aislarse de la mezcla reaccionada el cloruro o bromuro de arilo. Este procedimiento, que utiliza los halogenuros cuprosos, generalmente se denomina **reacción de Sandmeyer**.

$$Ar{-}N_2^+X^- \xrightarrow{CuX} Ar{-}X + N_2$$

A veces, la síntesis se hace mediante una modificación denominada *reacción de Gattermann*, en la que se emplea cobre en polvo y halogenuro de hidrógeno, en lugar del halogenuro cuproso.

El reemplazo del grupo diazonio por —I no requiere el uso de un halogenuro cuproso o de cobre: simplemente se mezcla la sal de diazonio con yoduro de potasio para que reaccionen.

$$Ar{-}N_2^+X^- + I^- \longrightarrow Ar{-}I + N_2 + X^-$$

El reemplazo del grupo diazonio por —F se hace de una manera algo diferente. Al agregar ácido fluorobórico, HBF_4, a la solución de sal de diazonio, se precipita el fluoroborato de diazonio, $ArN_2^+BF_4^-$, que puede recogerse por filtración para luego lavarlo y secarlo. Los fluoroboratos de diazonio son excepcionales entre las sales de diazonio por ser relativamente estables. El fluoroborato de diazonio seco se descompone por calentamiento, convirtiéndose en el fluoruro de arilo, trifluoruro de boro y nitrógeno. Un procedimiento análogo comprende el hexafluorofosfato de diazonio, $ArN_2^+PF_6^-$.

$$Ar—N_2^+X^- \xrightarrow{HBF_4} Ar—N_2^+BF_4^- \xrightarrow{calor} Ar—F + BF_3 + N_2$$

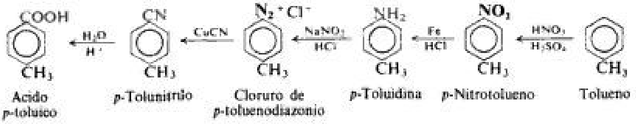
Las ventajas de la síntesis de halogenuros de arilo con sales de diazonio serán analizadas en detalle en la sección 29.3. Por lo general no es posible preparar fluoruros y yoduros de arilo por halogenación directa. Los cloruros y bromuros de arilo pueden obtenerse por halogenación directa. Pero cuando se obtienen mezclas de isómeros *orto* y *para*, es difícil aislarlos en forma pura, porque tienen puntos de ebullición muy similares. Las sales de diazonio tienen su origen en nitrocompuestos, que normalmente pueden obtenerse puros.

27.14 Sales de diazonio. Reemplazo por —CN. Síntesis de los ácidos carboxílicos

El reemplazo del grupo diazonio por —CN se efectúa al permitir la reacción entre la sal de diazonio y el cianuro cuproso. Para evitar la pérdida de cianuro en forma de HCN, se neutraliza la solución de diazonio con carbonato de sodio antes de mezclarla con cianuro cuproso.

$$Ar—N_2^+X^- \xrightarrow{CuCN} Ar—CN + N_2$$

La hidrólisis de nitrilos genera ácidos carboxílicos. La síntesis de nitrilos con sales de diazonio proporciona así una vía excelente desde nitrocompuestos hasta ácidos carboxílicos. Por ejemplo:



Este modo de obtener ácidos carboxílicos aromáticos es de utilidad más general que la carbonatación de un reactivo de Grignard o la oxidación de cadenas laterales. Acabamos de ver que los bromocompuestos puros, necesarios para la preparación y empleo del reactivo de Grignard, se preparan muchas veces por medio de sales de diazonio; además, hay muchos grupos que interfieren en la preparación y empleo del reactivo de Grignard (Sec. 17.17). Generalmente es más fácil introducir un grupo nitro en una molécula que una cadena lateral alquílica. Es más, si la molécula contiene otros grupos sensibles a la oxidación, no es posible convertir una cadena lateral en un carboxilo.

27.15 Sales de diazonio. Reemplazo por —OH. Síntesis de fenoles

Las sales de diazonio reaccionan con agua para generar fenoles. Esta reacción procede lentamente en soluciones muy frías de dichas sales, razón por la que se usan de inmediato una vez preparadas; a temperaturas elevadas, el proceso recién descrito puede convertirse en la reacción principal.

$$Ar{-}N_2^+X^- + H_2O \longrightarrow Ar{-}OH + N_2 + H^+$$

Estudiaremos cómo pueden acoplarse los fenoles con sales de diazonio para formar azocompuestos (Sec. 27.18). Sin embargo, cuanto más ácida es la solución, más lento será este acoplamiento. Para reducirlo al mínimo en el transcurso de la síntesis de un fenol, es decir, para evitar el acoplamiento del fenol recién generado con el ion diazonio aún no reaccionado, se agrega la solución de diazonio lentamente a un volumen grande de ácido sulfúrico diluido e hirviente.

Este es el método general más adecuado para sintetizar un tipo importante de compuestos: los fenoles.

27.16 Sales de diazonio. Reemplazo por —H

El reemplazo del grupo diazonio por —H puede lograrse por medio de varios agentes reductores; probablemente el más útil de éstos sea el *ácido hipofosforoso*, H_3PO_2. Sencillamente se deja en contacto con este ácido la solución de la sal de diazonio; se pierde nitrógeno y el ácido hipofosforoso se oxida a fosforoso:

$$Ar{-}N_2^+X^- + H_3PO_2 + H_2O \longrightarrow Ar{-}H + N_2 + H_3PO_3 + HX$$

Un modo muy elegante de hacer este reemplazo es utilizar ácido hipofosforoso como ácido diazotante. La amina se disuelve en dicho ácido y se agrega nitrito de sodio; la sal se reduce con la misma velocidad con que se forma.

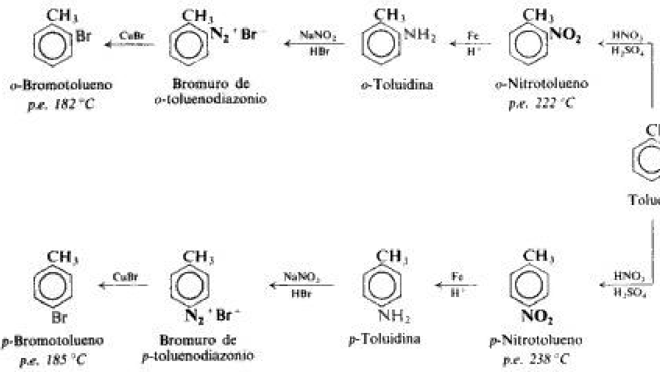
Esta reacción proporciona un método para eliminar un grupo $—NH_2$ o $—NO_2$ de un anillo aromático, proceso que puede ser de gran utilidad en síntesis, como se ilustra en algunos ejemplos de la sección siguiente.

27.17 Síntesis con sales de diazonio

Consideremos algunos ejemplos de aplicación de sales de diazonio a la síntesis de compuestos orgánicos.

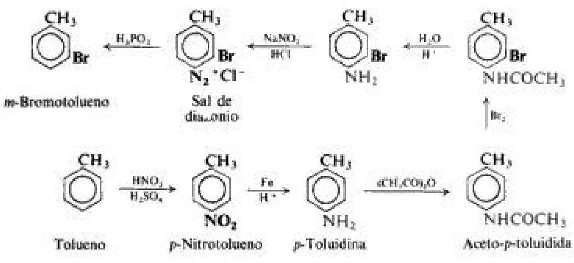
Para comenzar, estudiaremos la obtención de algunos compuestos sencillos, como los tres bromotoluenos isómeros, por ejemplo. Para cada uno de ellos, la síntesis más adecuada

utiliza la diazotación, pero no con el mismo fin en cada caso. Los *o*- y *p*-bromotoluenos se preparan con los nitrotoluenos correspondientes:



La ventaja de estas síntesis de muchos pasos sobre la bromación directa está en que, como ya habíamos dicho, se obtienen productos puros. No es posible separar los *o*- y *p*-bromotoluenos obtenidos por bromación directa.

La síntesis del *m*-bromotolueno es algo más difícil. Aquí, el problema está en preparar un compuesto con dos grupos directores *orto,para* que tienen una posición *meta* entre sí. La bromación del tolueno o la metilación del bromobenceno no daría el isómero correcto. El *m*-bromotolueno se obtiene por la siguiente serie de reacciones:



La clave de la síntesis está en la introducción de un grupo orientador *orto, para* que sea mucho más poderoso que $-CH_3$, y que sea fácil de eliminar una vez realizada su labor de dirigir al bromo a la posición correcta. Dicho grupo es $-NHCOCH_3$; se introduce en la posición *para* del tolueno por nitración, reducción y acetilación; se elimina con facilidad por hidrólisis, diazotación y reducción.

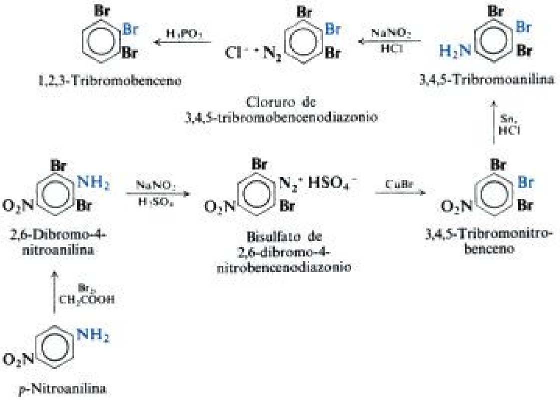
En la síntesis del *m*-bromotolueno se aprovechó la circunstancia de que el grupo diazonio se prepara con un grupo que es un director *orto, para* poderoso. Sin embargo, el grupo diazonio se obtiene de un grupo $-NO_2$, que es un director *meta* fuerte. También puede sacarse provecho de esta circunstancia, como en la preparación del *m*-bromofenol:



m-Bromofenol — Cloruro de *m*-Bromobencenodiazonio — *m*-Bromoanilina — *m*-Bromonitrobenceno — Nitrobenceno

También aquí se encuentra el problema de preparar un compuesto con dos directores *orto, para* en posiciones *meta* entre sí. La orientación *meta* necesaria la proporciona la bromación en la etapa nitro.

Como ejemplo final, consideremos la preparación del 1,2,3-tribromobenceno:



En esta síntesis se aprovecha el hecho de que el grupo $-NO_2$ es un director *meta*, de que el grupo $-NH_2$ es un director *orto,para*, y de que cada uno de ellos puede convertirse en un grupo diazonio. Uno de ellos se reemplaza por —Br, y el otro, por —H.

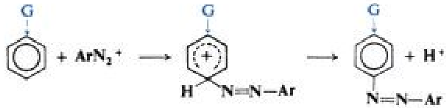
27.18 Copulación de sales de diazonio. Síntesis de azocompuestos

En condiciones apropiadas, las sales de diazonio pueden reaccionar con ciertos compuestos aromáticos para dar productos de fórmula general Ar—N=N—Ar', llamados **azocompuestos**. En esta reacción, conocida como **copulación**, se retiene el grupo diazonio en el producto, al contrario que en las reacciones de reemplazo que hemos visto antes, donde se pierde el nitrógeno.

$$ArN_2^+ + Ar'H \longrightarrow \underset{\text{Un azocompuesto}}{Ar{-}N{=}N{-}Ar'} + H^+$$

En general, el anillo aromático (Ar'H) que sufre el ataque del ion diazonio debe contener un grupo de fuerte tendencia a liberar electrones; normalmente, estos son —OH, —NR_2, —NHR o —NH_2. Por lo común, la sustitución se realiza en la posición *para* con respecto al grupo activante. La copulación con fenoles se hace en medio moderadamente alcalino, mientras que con aminas se hace en ambiente ligeramente ácido.

Tanto la activación mediante grupos que liberan electrones, como las pruebas aportadas por estudios cinéticos, indican que esta reacción de copulación es una sustitución electrofílica aromática, donde el ion diazonio es el reactivo atacante:



Es significativo que los compuestos aromáticos que sufren la copulación son los mismos que se nitrosan. El ion diazonio es, sin duda, muy débilmente electrofílico (ArN_2^+), como lo es el ion nitrosonio, ^+NO, de modo que sólo puede atacar anillos muy reactivos.

En laboratorio encontramos que la copulación comprende más que una simple mezcla de la sal de diazonio con un fenol o una amina. La reacción de las sales de diazonio con agua para dar fenoles compite con cualquiera otra reacción de dichas sales. Si la copulación procede lentamente debido a condiciones poco favorables, la formación de fenoles puede llegar a ser la reacción principal. Además, el fenol que se forma puede, a su vez, sufrir copulación. Incluso una cantidad relativamente pequeña de este producto indeseado podría

contaminar al producto que se desea obtener —generalmente se trata de un colorante, cuyo color debe ser lo más puro posible—, contaminación que puede llegar a inutilizar al colorante. En consecuencia, hay que elegir condiciones que permitan que la copulación proceda con la mayor velocidad posible.

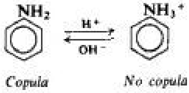
Es de máxima importancia que el medio se ajuste al grado correcto de acidez o alcalinidad, lo que se logra agregando la cantidad adecuada de hidróxido o de sales como acetato o carbonato de sodio. Vale la pena examinar este problema con cierto detalle, pues ilustra una situación que se encuentra a menudo en la práctica orgánica.

El reactivo electrofílico es el ion diazonio, ArN_2^+, que en presencia de ion hidróxido se encuentra en equilibrio con un compuesto no ionizado, Ar—N=N—OH, y con sales ($Ar—N=N—O^-Na^+$) que derivan de él:

$$\underset{\textit{Copula}}{Ar{-}N{\equiv}N^+OH^-} \underset{H^+}{\overset{NaOH}{\rightleftharpoons}} \underset{\textit{No copula}}{Ar{-}N{=}N{-}OH} \underset{H^+}{\overset{NaOH}{\rightleftharpoons}} \underset{\textit{No copula}}{Ar{-}N{=}N{-}O^-Na^+}$$

Para nuestros fines, sólo necesitamos saber que el hidróxido tiende a convertir al ion diazonio que copula en compuestos que no lo hacen. Por consiguiente, en lo referente al reactivo electrofílico, la copulación se favorece con una concentración baja de ion hidróxido, o sea, con una acidez elevada.

Sin embargo, ¿cuál es el efecto de una acidez alta sobre la amina, o el fenol, con que reacciona la sal de diazonio? El ácido convierte a la amina en su ion, que, debido a su carga positiva, es relativamente inerte ante la sustitución electrofílica aromática: demasiado, como para que sea atacado por el ion diazonio débilmente electrofílico. Cuanto más alta la acidez, mayor será la proporción de amina que existe como ion, y menor la velocidad de copulación.



Copula *No copula*

Existe una situación análoga para un fenol, que es apreciablemente ácido; en solución acuosa se encuentra en equilibrio con el ion fenóxido correspondiente:



Copula rápidamente *Copula lentamente*

La carga negativa completa hace que el $—O^-$ sea mucho más activante que el —OH, por lo que el ion fenóxido es mucho más reactivo que el fenol no ionizado en la sustitución electrofílica aromática. Cuanto más ácido sea el medio, mayor será la proporción de fenol no ionizado, y más lenta la copulación. Así pues, desde el punto de vista de la amina y del fenol se favorece la copulación mediante una acidez baja.

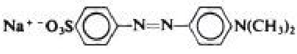
En consecuencia, las condiciones para la copulación más rápida son resultado de un compromiso. La solución no debe ser demasiado alcalina, para evitar una concentración excesivamente baja de ion diazonio; no debe ser demasiado ácida, pues de lo contrario se reduce demasiado la concentración de amina libre o de ion fenóxido. El resultado es que las

aminas reaccionan más rápidamente en soluciones ligeramente ácidas, mientras que los fenoles lo hacen en un medio levemente alcalino.

Los azocompuestos son las primeras sustancias que encontramos intensamente coloreadas como clase de compuestos. Pueden ser intensamente amarillas, naranja, rojas, azules e incluso verdes, dependiendo de la estructura específica de la sustancia. Por sus colores, los azocompuestos son de enorme importancia como colorantes: casi la mitad de los de uso industrial en la actualidad son colorantes azoicos, como también lo son algunos de los indicadores ácido-base con los que el lector ya está familiarizado.



Rojo para
Un colorante rojo



Anaranjado de metilo
Un indicador ácido-base:
rojo en ácido, *amarillo* en base

27.19 Análisis de aminas. Ensayo de Hinsberg

Las aminas se caracterizan principalmente por su basicidad; un compuesto insoluble en agua que se disuelve en ácido clorhídrico diluido y frío, o una sustancia soluble en agua (que no sea una sal, Sec. 23.21), cuya solución acuosa azulea el tornasol, debe ser, casi con certeza, una amina (Secs. 26.5 y 27.2). El análisis elemental indica la presencia de nitrógeno.

La mejor manera de saber si se trata de una amina primaria, secundaria o terciaria, es utilizando el **ensayo de Hinsberg**: se agita la amina con cloruro de bencenosulfonilo en presencia de hidróxido de *potasio* acuoso (Sec. 27.7). Las aminas primarias y secundarias forman sulfonamidas sustituidas, mientras que las terciarias no, *siempre que* el ensayo se haga correctamente.

La sulfonamida monosustituida de la amina primaria tiene un hidrógeno ácido unido al nitrógeno. La reacción con hidróxido de potasio convierte esta amida en una sal soluble, que, *si la amina tiene menos de ocho carbonos*, es soluble al menos parcialmente. La acidificación de esta solución regenera la amida insoluble.

La sulfonamida disustituida de la amina secundaria no tiene un hidrógeno ácido, por lo que permanece insoluble en la mezcla de reacción alcalina.

Ahora bien, la pregunta importante es: ¿Qué observamos al tratar una amina con cloruro de bencenosulfonilo y exceso de hidróxido de potasio? Una ***amina primaria*** da una solución clara, de la cual se separa un material insoluble, al ser acidulada. Una ***amina secundaria*** genera un compuesto insoluble que no es afectado por ácido. Una ***amina terciaria*** da un producto insoluble (la propia amina no reaccionada) que se disuelve al acidificar la mezcla.

$$\underset{\text{Amina 1°}}{RNH_2} + C_6H_5SO_2Cl \xrightarrow{OH^-} [C_6H_5SO_2NHR] \xrightarrow{KOH} \underset{\textit{Solución clara}}{C_6H_5SO_2NR^-K^+} \xrightarrow{H^+} \underset{\textit{Insoluble}}{C_6H_5SO_2NHR}$$

$$\underset{\text{Amina 2°}}{R_2NH} + C_6H_5SO_2Cl \xrightarrow{OH^-} \underset{\textit{Insoluble}}{C_6H_5SO_2NR_2} \xrightarrow{KOH \text{ o } H^+} \text{No hay reacción}$$

$$\underset{\text{Amina 3°}}{R_3N} + C_6H_5SO_2Cl \xrightarrow{OH^-} \underset{\textit{Insoluble}}{R_3N} \xrightarrow{HCl} \underset{\textit{Solución clara}}{R_3NH^+Cl^-}$$

Como todo experimento, el ensayo de Hinsberg debe hacerse *con cuidado* y debe interpretarse *inteligentemente*. Entre otras cosas, puede haber reacciones colaterales engañosas si las proporciones de los reactivos no son adecuadas, si la temperatura es muy alta o si el tiempo de reacción es excesivo. Es evidente que las aminas terciarias *reaccionan*: después

$$C_6H_5SO_2Cl + R_3N \longrightarrow \underset{\text{I}}{C_6H_5SO_2NR_3^+Cl^-} \xrightarrow{OH^-} C_6H_5SO_3^- + R_3N + Cl^-$$

de todo, son tan nucleofílicas como otras aminas. Sin embargo, el producto inicial (I) no tiene protón ácido que perder, por lo que de ordinario se hidroliza para regenerar la amina.

El comportamiento frente al ácido nitroso (Sec. 27.11) es de alguna importancia en la determinación del tipo de amina. Particularmente característico es el comportamiento de aminas primarias aromáticas: el tratamiento con dicho reactivo las convierte en sales de diazonio que dan compuestos azoicos intensamente coloreados al reaccionar con β-naftol (un fenol, véase Sec. 27.18).

Entre los numerosos derivados útiles para identificar aminas están: amidas (por ejemplo, acetamidas, benzamidas o sulfonamidas) para aminas primarias y secundarias; sales cuaternarias de amonio (por ejemplo, las derivadas del cloruro de bencilo o del yoduro de metilo) para aminas terciarias.

Ya hemos visto la comprobación de estructuras mediante metilación exhaustiva combinada con eliminación (Sec. 27.5).

27.20 Análisis de amidas sustituidas

Una amida sustituida de un ácido carboxílico se caracteriza por la presencia de nitrógeno, su insolubilidad en ácidos o bases diluidas y por la hidrólisis que genera un ácido carboxílico y una amina. La identificación generalmente se logra por reconocimiento de los productos de la hidrólisis (Secs. 23.21 y 27.19).

27.21 Análisis espectroscópico de aminas y amidas sustituidas

Infrarrojo. El número y la ubicación de las bandas de absorción dependen del tipo a que pertenece la amina (véase Fig. 27.4).

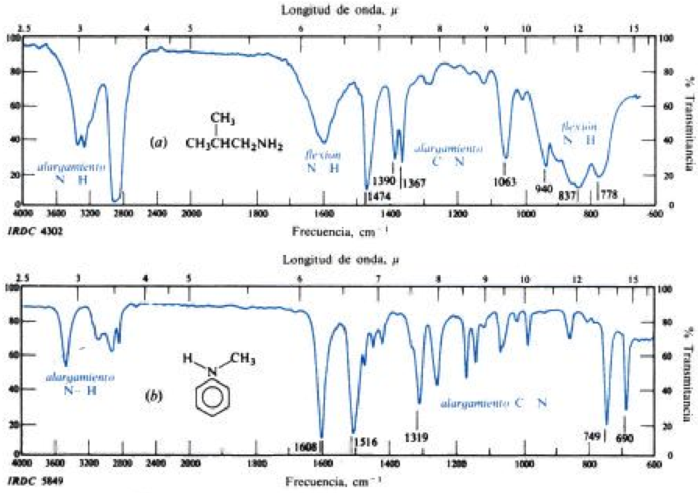


Fig. 27.4 Espectros infrarrojos de (*a*) y (*b*) *N*-Metilanilina.

Una amida, sustituida o no, presenta la banda C═O en la región 1640-1690 cm^{-1}. Además, si contiene un grupo N—H libre, presenta el alargamiento N—H en 3050-3550 cm^{-1} y flexión —NH en 1600-1640 cm^{-1} ($RCONH_2$) o en 1530-1570 cm^{-1} (RCONHR′).

Alargamiento N—H 3200-3500 cm^{-1}

Aminas 1°	Aminas 2°	Aminas 3°
A menudo dos bandas	*Una banda*	*Ninguna banda*

Flexión N—H

Aminas 1° Bandas intensas 650-900 cm^{-1} (*anchas*) y 1560-1650 cm^{-1}

Alargamiento C—N

Alifáticas 1030-1230 cm^{-1} (*débil*)	Aromáticas 1180-1360 cm^{-1} (*intensa*)
(3°: *corrientemente un doblete*)	*Dos bandas*

RMN. La absorción de los protones N—H está en el intervalo δ 1-5, donde a menudo sólo se detecta al contar protones. La absorción de protones —CO—NH— de amidas aparece como un pico ancho y bajo en un campo más bajo (δ 5-8) (Sec. 24.25).

RMC. El nitrógeno de las aminas desprotege al carbono y desplaza la absorción a campo bajo.

PROBLEMAS

1. Escriba ecuaciones completas nombrando todos los productos orgánicos para la reacción de *n*-butilamina (si la hay) con:

(a) HCl diluido
(b) H_2SO_4 diluido
(c) ácido acético
(d) NaOH diluido
(e) anhidrido acético
(f) cloruro de isobutirilo
(g) cloruro de *p*-nitrobenzoilo + piridina
(h) cloruro de bencenosulfonilo + KOH (ac)
(i) bromuro de etilo
(j) bromuro de bencilo
(k) bromobenceno
(l) exceso de yoduro de metilo, luego Ag_2O
(m) producto (l) + calor fuerte
(n) $CH_3COCH_3 + H_2 + Ni$
(o) HONO ($NaNO_2$ + HCl)
(p) anhidrido ftálico
(q) cloroacetato de sodio
(r) 2,4,6-trinitroclorobenceno

2. Sin ayuda de tablas, ordene los compuestos de cada conjunto según sus basicidades:

(a) amoniaco, anilina, ciclohexilamina
(b) etilamina, 2-aminoetanol, 3-amino-1-propanol
(c) anilina, *p*-metoxianilina, *p*-nitroanilina
(d) bencilamina, *m*-clorobencilamina, *m*-etilbencilamina
(e) *p*-cloro-*N*-metilanilina, 2,4-dicloro-*N*-metilanilina, 2,4,6-tricloro-*N*-metilanilina

3. ¿Qué solución es más básica, la acuosa de trimetilamina o la acuosa de tetrametilamonio? ¿Por qué? (*Indicación:* ¿Cuál es la base principal en cada solución?)

4. Compare el comportamiento de las tres aminas anilina, *N*-metilanilina y *N*,*N*-dimetilanilina con cada uno de los reactivos siguientes:

(a) HCl diluido
(b) $NaNO_2$ + HCl (ac)
(c) yoduro de metilo
(d) cloruro de bencenosulfonilo + KOH (ac)
(e) anhídrido acético
(f) cloruro de benzoilo + piridina
(g) agua de bromo

5. Responda al problema 4 para etilamina, dietilamina y trietilamina.

6. Escriba las estructuras y los nombres de los productos orgánicos principales que resultan de la acción (de haberla) del nitrito de sodio y ácido clorhídrico sobre:

(a) *p*-toluidina
(b) *N*,*N*-dietilanilina
(c) *n*-propilamina
(d) ácido sulfanílico
(e) *N*-metilanilina
(f) 2-amino-3-metilbutano
(g) bencidina (4,4'-diaminobifenilo)
(h) bencilamina

7. Escriba ecuaciones para la reacción del sulfato de *p*-nitrobencenodiazonio con:

(a) *m*-fenilendiamina
(b) H_2SO_4 diluido, calor
(c) HBr + Cu
(d) *p*-cresol
(e) KI
(f) CuCl
(g) CuCN
(h) HBF_4, luego calor
(i) H_3PO_2

8. Indique los reactivos y toda condición especial necesaria para convertir cloruro de *p*-toluenodiazonio en:

(a) tolueno
(b) *p*-cresol, *p*-$CH_3C_6H_4OH$
(c) *p*-clorotolueno
(d) *p*-bromotolueno
(e) *p*-yodotolueno
(f) *p*-fluorotolueno
(g) *p*-tolunitrilo, *p*-$CH_3C_6H_4CN$
(h) 4-metil-4'-(*N*,*N*-dimetilamino)azobenceno
(i) 2,4-dihidroxi-4'-metilazobenceno

9. Escriba ecuaciones balanceadas, nombrando todos los productos orgánicos, para las reacciones siguientes:

(a) cloruro de *n*-butirilo + metilamina
(b) anhídrido acético + *N*-metilanilina
(c) hidróxido de tetra-*n*-propilamonio + calor
(d) cloruro de isovalerilo + dietilamina
(e) hidróxido de tetrametilamonio + calor
(f) trimetilamina + ácido acético
(g) *N*,*N*-dimetilacetamida + HCl diluido, hirviente
(h) benzanilida + NaOH acuoso, hirviente
(i) formiato de metilo + anilina
(j) metilamina, exceso + fosgeno ($COCl_2$)
(k) *m*-$O_2NC_6H_4NHCH_3$ + $NaNO_2$ + H_2HO_4
(l) anilina + Br_2 (ac) en exceso
(m) *m*-toluidina + Br_2 (ac) en exceso
(n) *p*-toluidina + Br_2 (ac) en exceso
(o) *p*-toluidina + $NaNO_2$ + HCl
(p) $C_6H_5NHCOCH_3$ + HNO_3 + H_2SO_4
(q) *p*-$CH_3C_6H_4NHCOCH_3$ + HNO_3 + H_2SO_4
(r) *p*-$C_2H_5C_6H_4NH_2$ + gran exceso de CH_3I
(s) benzanilida + Br_2 + Fe

10. A partir de benceno, tolueno y alcoholes de cuatro carbonos o menos, y empleando cualquier reactivo inorgánico que se necesite, desarrolle todos los pasos de una posible síntesis de laboratorio para cada uno de los compuestos siguientes:

(a) 4-amino-2-bromotolueno
(b) 4-amino-3-bromotolueno
(c) *p*-aminobencenosulfonanilida (*p*-$H_2NC_6H_4SO_2NHC_6H_5$)
(d) monoacetil-*p*-fenilendiamina (*p*-aminoacetanilida)
(e) *p*-nitroso-*N*,*N*-dietilanilina
(f) ácido 4-amino-3-nitrobenzoico

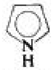
(g) 2,6-dibromo-4-isopropilanilina
(h) *p*-aminobencilamina
(i) *N*-nitroso-*N*-isopropilamina
(j) *N*-etil-*N*-metil-*n*-valeramida
(k) *n*-hexilamina
(l) 1-amino-1-fenilbutano
(m) aminoacetamida
(n) ácido hipúrico ($C_6H_5CONHCH_2COOH$)

11. A partir de benceno, tolueno y cualquier reactivo inorgánico que se necesite desarrolle todos los pasos para una posible síntesis de laboratorio de los compuestos siguientes:
(a) Los seis dibromotoluenos isómeros, $CH_3C_6H_3Br_2$. (*Observación:* Uno puede ser más difícil de obtener que los otros.)
(b) Los tres ácidos clorobenzoicos isómeros, cada uno libre de los otros.
(c) Los tres bromofluorobencenos isómeros.
Revise las instrucciones al final del capítulo 5. Suponga que una mezcla *orto,para* de nitrocompuestos isómeros se puede separar por destilación (véase Sec. 14.7).

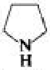
12. A partir de benceno y tolueno y empleando cualquier reactivo inorgánico que se necesite, desarrolle todos los pasos para una posible síntesis de laboratorio de cada uno de los compuestos siguientes:
(a) *p*-fluorotolueno
(b) *m*-fluorotolueno
(c) ácido *p*-yodobenzoico
(d) *m*-bromoanilina
(e) ácido 3-bromo-4-metilbenzoico
(f) ácido 2-bromo-4-metilbenzoico
(g) *m*-etilfenol
(h) 3,5-dibromoanilina
(i) 3-bromo-4-yodotolueno
(j) 2-amino-4-metilfenol
(k) 2,6-dibromoyodobenceno
(l) 4-yodo-3-nitrotolueno
(m) ácido *p*-hidroxifenilacético
(n) 2-bromo-4-clorotolueno

13. Cuando se mezcla ácido adípico (ácido hexanoico) con hexametilendiamina (1,6-diaminohexano), se obtiene una sal, que por calentamiento se convierte en nylon-6,6, un compuesto de peso molecular elevado cuya fórmula es $(C_{12}H_{22}O_2N_2)_n$. (a) Escriba la fórmula estructural del nylon-6,6. ¿A qué clase de compuestos pertenece? (b) Escriba una ecuación para la química implicada cuando una gota de ácido clorhídrico hace un agujero en una media de nylon-6,6.

14. (a) En el problema 10 del capítulo 13 se explicó la aromaticidad del compuesto heterocíclico pirrol. Basándose en su respuesta, sugiera una razón para explicar que el pirrol es una base extremadamente débil ($K_b \sim 2.5 \times 10^{-14}$), en comparación con aminas alifáticas (K_b alrededor de 10^{-3} a 10^{-4}), o incluso anilina ($K_b = 10^{-10}$).



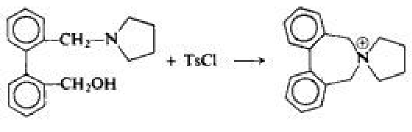
Pirrol ($K_b \sim 10^{-14}$)



Pirrolidina ($K_b \sim 10^{-3}$)

(b) La hidrogenación catalítica convierte el pirrol en el compuesto saturado correspondiente, *pirrolidina*, que tiene $K_b \sim 10^{-3}$. ¿Cómo se explica este enorme aumento de la basicidad causada por la hidrogenación?

15. Explique la siguiente reacción, aclarando la función del cloruro de tosilo.



16. Si durante la hidrólisis del ion bencenodiazonio o *p*-nitrobencenodiazonio hay iones cloruro presentes, no sólo se obtiene el fenol correspondiente, sino también el halogenuro de arilo: cuanto más elevada es la concentración del halogenuro, mayor es la proporción del halogenuro de arilo. La

presencia del ion halogenuro no tiene efecto sobre la velocidad de la descomposición del ion bencenodiazonio, pero acelera la del ion *p*-nitrobencenodiazonio.

(a) Sugiera un mecanismo, o mecanismos, que justifiquen estos resultados. (b) ¿Qué factor es responsable de la reactividad extraordinaria de los iones diazonio en esta reacción y, de hecho, en la mayoría de sus reacciones? (*Indicación:* Vea Sec. 5.9.)

17. Describa ensayos químicos sencillos (que no sean reacciones de coloración con indicadores) que distingan entre:

(a) *N*-metilanilina y *o*-toluidina
(b) anilina y ciclohexilamina
(c) *n*-$C_4H_9NH_2$ y $(n\text{-}C_4H_9)_2NH$
(d) $(n\text{-}C_4H_9)_2NH$ y $(n\text{-}C_4H_9)_3N$
(e) $(CH_3)_3NHCl$ y $(CH_3)_4NCl$
(f) $C_6H_5NH_3Cl$ y *o*-$ClC_6H_4NH_2$
(g) $(C_2H_5)_2NCH_2CH_2OH$ y $(C_2H_5)_4NOH$
(h) anilina y acetanilida
(i) $(C_6H_5NH_3)_2SO_4$ y *p*-$H_3\overset{+}{N}C_6H_4SO_3^-$
(j) $ClCH_2CH_2NH_2$ y $CH_3CH_2NH_3Cl$
(k) 2,4,6-trinitroanilina y anilina
(l) $C_6H_5NHSO_2C_6H_5$ y $C_6H_5NH_3HSO_4$

Indique exactamente lo que *haría* y *observaría.*

18. Describa métodos químicos sencillos para la separación de las siguientes mezclas, con recuperación de cada componente en forma esencialmente pura:

(a) trietilamina y *n*-heptano
(b) anilina y anisol
(c) estearamida y octadecilamina
(d) *o*-$O_2NC_6H_4NH_2$ y *p*-$H_3\overset{+}{N}C_6H_4SO_3^-$
(e) $C_6H_5NHCH_3$ y $C_6H_5N(CH_3)_2$
(f) ácido *n*-caproico, tri-*n*-propilamina y ciclohexano
(g) *o*-nitrotolueno y *o*-toluidina
(h) *p*-etilanilina y propionanilida

Indique exactamente lo que *haría* y *observaría.*

19. Los componentes de cada uno de los siguientes conjuntos hierven (o se funden) con unos pocos grados de diferencia entre sí. Describa ensayos químicos simples que sirvan para distinguir los miembros de cada conjunto.

(a) anilina, bencilamina y *N,N*-dimetilbencilamina
(b) *o*-cloroacetanilida y 2,4-diaminoclorobenceno
(c) *N*-etilbencilamina, *N*-etil-*N*-metilanilina, β-feniletilamina y *o*-toluidina
(d) acetanilida y oxamato de etilo ($C_2H_5OOCCONH_2$)
(e) benzonitrilo, *N,N*-dimetilanilina y formamida
(f) *N,N*-dimetil-*m*-toluidina, nitrobenceno y *m*-tolunitrilo
(g) *N*-(*sec*-butil)bencenosulfonamida
p-cloroanilina
N,N-dibencilanilina
2,4-dinitroanilina
N-etil-*N*(*p*-tolil)-*p*-toluenosulfonamida
o-nitroanilina
cloruro de *p*-nitrobencilo
cloruro de *p*-toluenosulfonilo

Descríbase exactamente lo que *haría* y *observaría.*

20. Se cree que una amina desconocida puede ser alguna de las relacionadas en la tabla 27.2. Describa cómo procedería para descubrir de cuál de ellas se trata. Usense ensayos químicos simples donde sea posible.

Tabla 27.2 DERIVADOS DE ALGUNAS AMINAS

Amina	P.e., °C	Benceno-sulfonamida P.f., °C	Acetamida P.f., °C	Benzamida P.f., °C	*p*-Tolueno-sulfonamida P.f., °C
m-Toluidina	203	95	66	125	114
N-Etilanilina	205		54	60	87
N-Metil-*m*-toluidina	206		66		
N,N-Dietil-*o*-toluidina	206				
N-Metil-*o*-toluidina	207		55	66	120
N-Metil-*p*-toluidina	207	64	83	53	60
N,N-Dimetil-*o*-cloroanilina	207				
o-Cloroanilina	209	129	87	99	105

21. La *colina*, un constituyente de los *fosfolípidos* (ésteres fosfóricos similares a las grasas, de gran importancia fisiológica, Sec. 37.8), tiene la fórmula $C_5H_{15}O_2N$. Se disuelve con facilidad en agua para dar una solución fuertemente básica. Puede prepararse por reacción entre óxido de etileno y trimetilamina, en presencia de agua.

(a) ¿Cuál es la estructura de la colina? (b) ¿Cuál es la estructura de su derivado acetilado, la *acetilcolina*, $C_7H_{17}O_3N$, importante en la acción nerviosa?

22. La *novocaína*, un anestésico local, es un compuesto de fórmula $C_{13}H_{20}O_2N_2$. Es insoluble en agua y en NaOH diluido, pero soluble en HCl diluido. Se forma un sólido intensamente coloreado al tratarla con $NaNO_2$ y HCl, y luego con β-naftol.

Al hervir novocaína con NaOH acuoso, se disuelve lentamente. Se agita la solución alcalina con éter y se separan las fases.

La acidificación de la capa acuosa precipita un sólido blanco A que se redisuelve al seguir agregando ácido. Al aislar A, se constata que tiene un punto de fusión de 185-6 °C y la fórmula $C_7H_7O_2N$.

La evaporación de la capa etérea deja como residuo un líquido B, de fórmula $C_6H_{15}ON$. B se disuelve en agua dando una solución que tiñe de azul al tornasol. El tratamiento de B con anhídrido acético da $C_8H_{17}O_2N$, insoluble en agua y en base diluida, pero soluble en HCl diluido.

Se descubre que B es idéntico al compuesto que se obtiene por reacción de dietilamina con óxido de etileno.

(a) ¿Cuál es la estructura de la novocaína? (b) A partir de tolueno y de compuestos alifáticos de fácil disponibilidad, y usando cualquier reactivo inorgánico que se necesite, desarrolle todos los pasos para una síntesis completa de la novocaína.

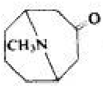
23. Un compuesto sólido D, de fórmula $C_{15}H_{15}ON$, es insoluble en agua, HCl y NaOH diluidos. Después de un calentamiento prolongado de D con NaOH acuoso, se observa que flota sobre la superficie de la mezcla alcalina un líquido E que por enfriamiento no se solidifica a temperatura ambiente; este líquido se destila con arrastre de vapor y se separa. La acidulación de la mezcla alcalina con ácido clorhídrico precipita un sólido blanco F.

El compuesto E es soluble en HCl diluido y reacciona con cloruro de bencenosulfonilo y KOH en exceso para dar un sólido G insoluble en base.

El compuesto F, de p.f. 180 °C, es soluble en $NaHCO_3$ acuoso y no contiene nitrógeno.

¿Qué son los compuestos D, E, F y G?

24. Escriba las estructuras de los compuestos H a Q:



$\xrightarrow{\text{reducción}}$ H ($C_9H_{17}ON$, un alcohol)

H + calor $\longrightarrow$ I ($C_9H_{15}N$)
I + CH_3I, luego Ag_2O $\longrightarrow$ J ($C_{10}H_{19}ON$)
J + calor $\longrightarrow$ K ($C_{10}H_{17}N$)
K + CH_3I, luego Ag_2O $\longrightarrow$ L ($C_{11}H_{21}ON$)
L + calor $\longrightarrow$ M (C_8H_{10})
M + Br_2 $\longrightarrow$ N ($C_8H_{10}Br_2$)
N + $(CH_3)_2NH$ $\longrightarrow$ O ($C_{12}H_{22}N_2$)
O + CH_3I, luego Ag_2O $\longrightarrow$ P ($C_{14}H_{30}O_2N_2$)
P + calor $\longrightarrow$ Q (C_8H_8)

25. En la coenzima A (Sec. 41.5) se encuentra *ácido pantoténico*, $C_9H_{17}O_5N$, esencial para el metabolismo de grasas y carbohidratos. Reacciona con NaOH diluido para dar $C_9H_{16}O_5NNa$, con alcohol etílico para dar $C_{11}H_{21}O_5N$, y con NaOH caliente para dar un compuesto V (véase más adelante) y ácido β-aminopropiónico. Su nitrógeno no es básico. Se ha sintetizado ácido pantoténico como sigue:

isobutiraldehído + formaldehído + K_2CO_3 $\longrightarrow$ R ($C_5H_{10}O_2$)
R + $NaHSO_3$, luego KCN $\longrightarrow$ S ($C_6H_{11}O_2N$)

S + H_2O, H^+, calor ⟶ [T ($C_6H_{12}O_4$)] ⟶ U ($C_6H_{10}O_3$)
U + NaOH(ac), calor suave ⟶ V ($C_6H_{11}O_4Na$)
U + β-aminopropionato de sodio, luego H^+ ⟶ ácido pantoténico ($C_9H_{17}O_5N$)

¿Cuál es la estructura del ácido pantoténico?

26. Un compuesto desconocido W contiene cloro y nitrógeno y es muy soluble en agua, dando una solución que tiñe de rojo al tornasol. La titulación de W con base normalizada da un equivalente de neutralización de 131 ± 2.

Al tratar una muestra de W con NaOH acuoso, se separa un líquido que contiene nitrógeno, pero no cloro. El tratamiento del líquido con ácido nitroso, seguido de β-naftol, da un precipitado rojo. ¿Qué es W? Escriba ecuaciones para todas estas reacciones.

27. ¿Cuál de los siguientes compuestos (de haberlos) da origen a cada uno de los espectros infrarrojos ilustrados en la figura 27.5?

n-butilamina	*o*-anisidina
dietilamina	*m*-anisidina
N-metilformamida	anilina
N,N-dimetilformamida	*N,N*-dimetil-*o*-toluidina
2-(dimetilamino)etanol	acetanilida

28. Dé una estructura, o estructuras, concordante con cada uno de los espectros RMN protónica ilustrados en la figura 27.6.

29. Dé una estructura, o estructuras, concordante con cada uno de los espectros RMC ilustrados en la figura 27.7.

30. Dé las estructuras de los compuestos X, Y y Z, basándose en sus espectros infrarrojos (Figura 27.8) y RMN protónica (Fig. 27.9).

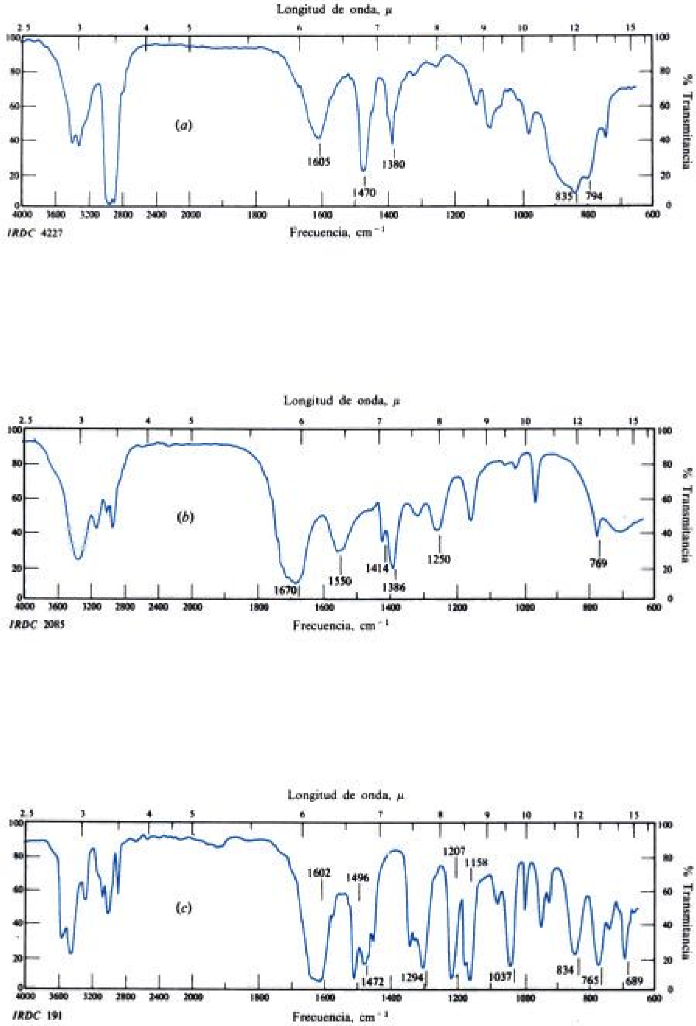


Fig. 27.5 Espectros infrarrojos para el problema 27.

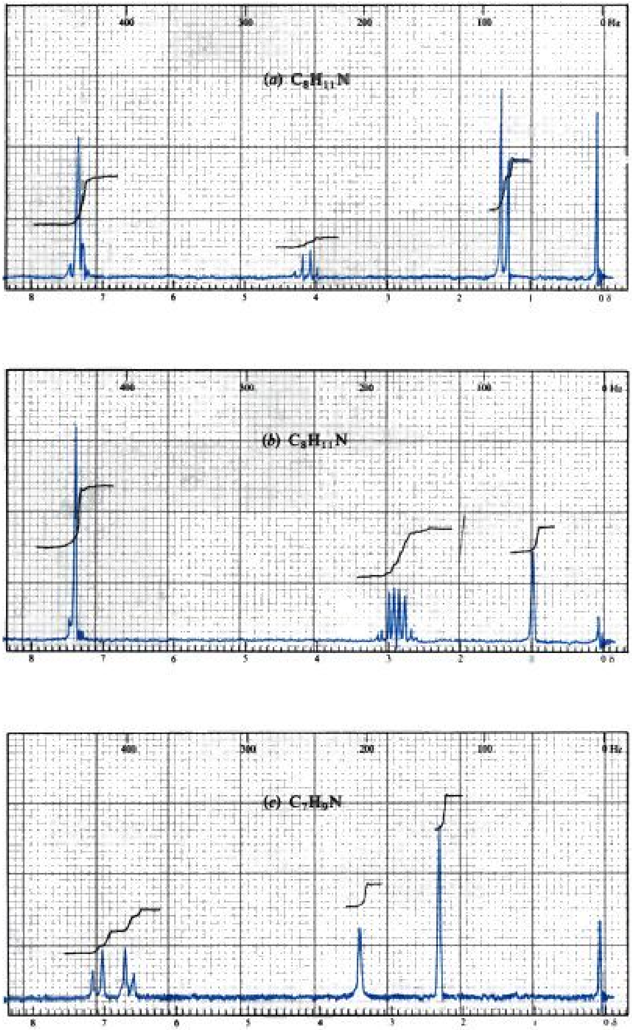
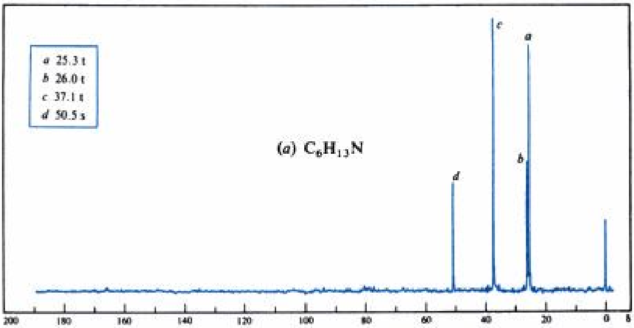
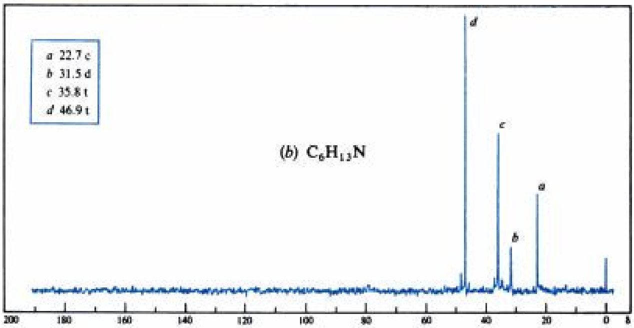


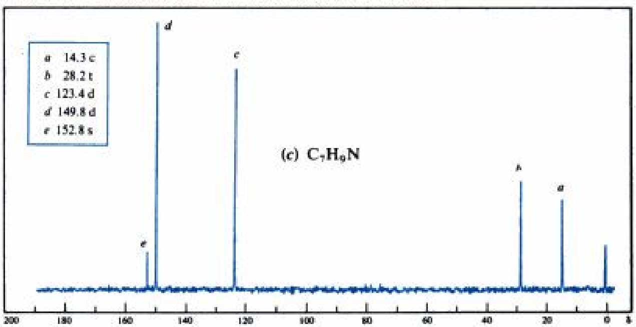
Fig. 27.6 Espectros RMN protónica para el problema 28.



Sadtler 1833C © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad, Inc. (1977).

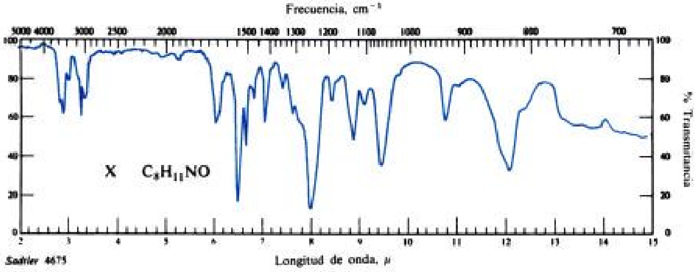


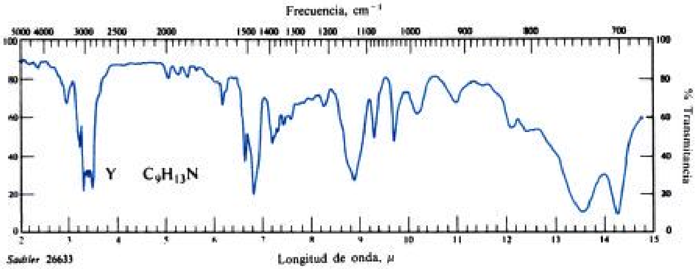
Sadtler 3072C © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad, Inc. (1977).



Sadtler 2819C © Sadtler Research Laboratories, Division of Bio-Rad, Inc. (1977).

Fig. 27.7 Espectros RMC para el problema 29.





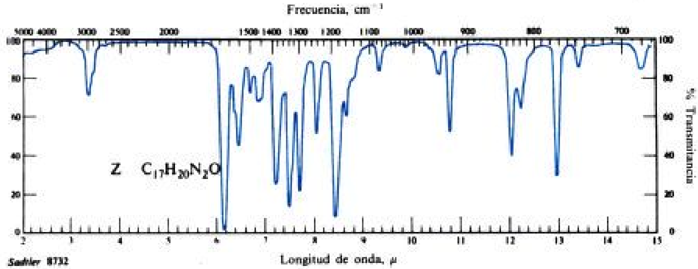


Fig. 27.8 Espectros infrarrojos para el problema 30.

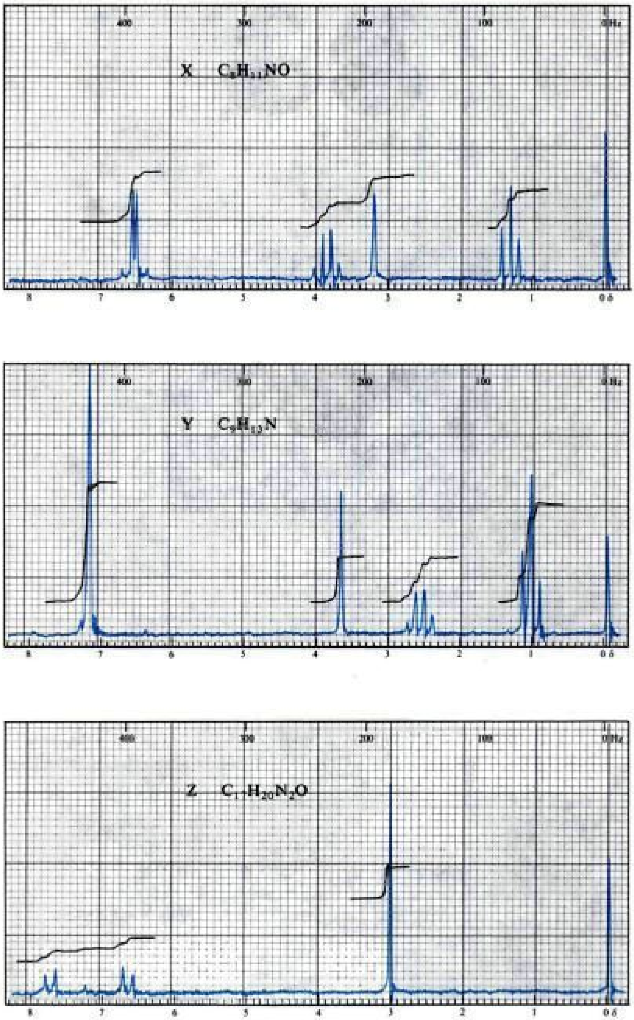


Fig. 27.9 Espectros RMN protónica para el problema 30.

Fenoles

28.1 Estructura y nomenclatura

Los fenoles son compuestos de fórmula general ArOH, donde Ar es fenilo, fenilo sustituido, o alguno de los otros grupos arilo que trataremos más adelante (como, naftilo, Cap. 34). *Los fenoles difieren de los alcoholes en que tienen el grupo —OH directamente unido al anillo aromático.*

Por lo general, los fenoles se nombran como derivados del miembro más sencillo de la familia, el **fenol**. Los metilfenoles reciben el nombre especial de *cresoles*. Ocasionalmente, los fenoles se denominan *hidroxi*compuestos.



Fenol



o-Clorofenol



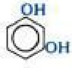
m-Cresol



Acido *p*-hidroxibenzoico



Catecol



Resorcinol



Hidroquinona



Acido salicílico

Los fenoles y los alcoholes contienen el grupo —OH, por lo que ambas familias se asemejan en cierto grado. Por ejemplo, hemos visto que tanto los fenoles como los alcoholes pueden convertirse en éteres y ésteres. Sin embargo, tanto en la mayoria de sus propiedades como en su preparación, ambos compuestos difieren ampliamente, por lo que merecen ser clasificados como familias diferentes.

28.2 Propiedades físicas

Los fenoles más sencillos son líquidos o sólidos de bajo punto de fusión; tienen puntos de ebullición elevados, debido a que forman puentes de hidrógeno (Tabla 28.1). El propio fenol tiene cierta solubilidad en agua (9 g por 100 g de agua), probablemente por la formación de puentes de hidrógeno con ella. La mayoria de los otros fenoles son esencialmente insolubles. Son incoloros, salvo que presenten algún grupo capaz de imponerles coloración. Sin embargo, y al igual que las aminas aromáticas, se oxidan con facilidad, por lo que a menudo se encuentran coloreados, a menos de que estén cuidadosamente purificados, por la presencia de productos de oxidación.

Tabla 28.1 FENOLES

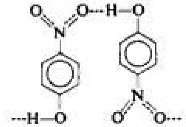
Nombre	P.f., °C	P.e., °C	Solubilidad g/100 g H_2O a 25 °C	K_a
Fenol	41	182	9.3	1.1×10^{-10}
o-Cresol	31	191	2.5	0.63
m-Cresol	11	201	2.6	0.98
p-Cresol	35	202	2.3	0.67
o-Fluorofenol	16	152		15
m-Fluorofenol	14	178		5.2
p-Fluorofenol	48	185		1.1
o-Clorofenol	9	173	2.8	77
m-Clorofenol	33	214	2.6	16
p-Clorofenol	43	220	2.7	6.3
o-Bromofenol	5	194		41
m-Bromofenol	33	236		14
p-Bromofenol	64	236	1.4	5.6
o-Yodofenol	43			34
m-Yodofenol	40			13
p-Yodofenol	94			6.3
o-Aminofenol	174		1.7°	2.0
m-Aminofenol	123		2.6	69
p-Aminofenol	186		1.1°	
o-Nitrofenol	45	217	0.2	600
m-Nitrofenol	96		1.4	50
p-Nitrofenol	114		1.7	690
2,4-Dinitrofenol	113		0.6	1 000 000
2,4,6-Trinitrofenol (ácido pícrico)	122		1.4	muy grande
Catecol	104	246	45	1
Resorcinol	110	281	123	3
Hidroquinona	173	286	8	2

Tabla 28.2 PROPIEDADES DE LOS NITROFENOLES

	P.e., °C a 70 mm	Solubilidad g/100 g H_2O	
o-Nitrofenol	100	0,2	Volátil en vapor
m-Nitrofenol	194	1,35	No volátil en vapor
p-Nitrofenol	*desc.*	1,69	No volátil en vapor

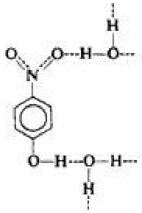
Si se comparan las propiedades físicas de los nitrofenoles isómeros (Tabla 28.2), puede desprenderse un hecho importante: observamos que el *o*-nitrofenol tiene un punto de ebullición mucho más bajo y una solubilidad en agua mucho menor que sus isómeros; es el único de los tres que puede destilarse con vapor. ¿Cómo se pueden explicar estas diferencias?

Consideremos primero los isómeros *meta* y *para*. Tienen puntos de ebullición muy elevados, debido a sus puentes de hidrógeno intermoleculares:



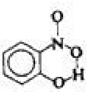
Puentes de hidrógeno intermoleculares

Su solubilidad en agua se debe a la formación de puentes de hidrógeno con moléculas de agua:



Una sustancia puede destilarse con vapor si tiene una presión de vapor apreciable a la temperatura de ebullición del agua; los puentes de hidrógeno intermoleculares reducen la presión de vapor, inhibiendo la posibilidad de destilarlos.

¿Cuál es el caso del isómero *orto*? El examen de modelos (Fig. 28.1) nos revela que los grupos $—NO_2$ y —OH están ubicados adecuadamente para la formación de un puente de hidrógeno *dentro de una misma molécula*. Este **puente intramolecular** impide la formación de



o-Nitrofenol

Puente de hidrógeno intramolecular: quelación

uno *inter*molecular con otras moléculas fenólicas, y también con moléculas de agua, de modo que el *o*-nitrofenol no tiene la baja volatilidad de un liquido asociado ni tampoco la solubilidad característica de un compuesto que forma puentes de hidrógeno con agua.

(*b*) (*c*)

Fig. 28.1 Estructura molecular y propiedades físicas: puente de hidrógeno intramolecular contra intermolecular. Modelos de los nitrofenoles: (*a*) *orto*, (*b*) *meta*, (*c*) *para*. En el isómero *orto*, los grupos —OH y $—NO_2$ están ubicados adecuadamente para la formación de un puente de hidrógeno intramolecular, pero no sucede lo mismo en los isómeros *meta* y *para*. El isómero *orto* tiene un punto de ebullición más bajo y menor solubilidad en agua que sus isómeros.

Reconocemos este hecho como un ejemplo de *quelación* (Sec. 20.5).

Parece que el puente de hidrógeno intramolecular se establece siempre que la estructura del compuesto lo permite. Veremos otros ejemplos de su efecto sobre propiedades físicas.

28.3 Sales de fenoles

Los fenoles son compuestos bastante ácidos, distinguiéndose marcadamente en esto de los alcoholes, menos ácidos incluso que el agua. Hidróxidos acuosos convierten fenoles en sus sales; los ácidos minerales acuosos los reconvierten nuevamente en fenoles libres. Como es de suponer, los fenoles y sus sales tienen propiedades de solubilidad opuestas: las sales son solubles en agua e insolubles en disolventes orgánicos.

$$\mathrm{ArOH} \underset{H^+}{\overset{OH^-}{\rightleftharpoons}} \mathrm{ArO^-}$$

Un fenol (ácido)	Un ion fenóxido (sal)
Soluble en agua	*Insoluble en agua*

La mayoría de los fenoles tienen valores de K_a del orden de 10^{-10}, por lo que son considerablemente menos ácidos que los ácidos carboxílicos (K_a alrededor de 10^{-5}). La mayoría de los fenoles son más débiles que el ácido carbónico, por lo que no se disuelven en soluciones de bicarbonato acuoso; por esta razón se distinguen de los ácidos carboxílicos. De hecho, los fenoles se liberan bien de sus sales por la acción del ácido carbónico.

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$

$$H_2CO_3 + ArO^-Na^+ \longrightarrow ArOH + Na^+HCO_3^-$$

H_2CO_3	ArO^-Na^+	$ArOH$
Acido más fuerte	*Soluble en agua*	Acido más débil; *Insoluble en agua*

La fuerza ácida de los fenoles y la solubilidad de sus sales en agua son útiles en análisis y en separaciones. Una sustancia insoluble en agua que se disuelve en hidróxido acuoso, pero no en bicarbonato, debe ser más ácida que el agua, pero menos que un ácido carboxílico. La mayoría de los compuestos comprendidos en este margen de acidez corresponde a fenoles. Puede separarse un fenol de sustancias no ácidas por medio de su solubilidad en bases, y puede separarse de ácidos carboxílicos aprovechando su insolubilidad en bicarbonato.

28.4 Fuente industrial

La mayoría de los fenoles se prepara industrialmente por los mismos métodos que se emplean en laboratorio (Sec. 28.5). Sin embargo, hay procesos especiales para obtener algunos de estos compuestos a escala comercial, incluyendo al más importante de ellos, el fenol. Por la cantidad en que se produce, el fenol ocupa uno de los lugares más altos en la lista de compuestos aromáticos sintéticos; se utiliza principalmente en la manufactura de polímeros fenol-formaldehído (Sec. 36.2).

Del alquitrán de hulla se obtiene cierta cantidad de fenol y también de cresoles (Sección 16.5). La cantidad más importante, sin embargo, es sintética. Uno de los procesos de síntesis empleados es la fusión del bencenosulfonato de sodio con álcali (Sec. 34.12); otro es el proceso Dow, en el que se hace reaccionar clorobenceno con hidróxido de sodio acuoso a una temperatura de unos 360 °C. Como en el caso de la síntesis de anilina con clorobenceno (Sec. 26.7), esta segunda reacción comprende una sustitución nucleofílica en condiciones que no son de uso general en un laboratorio (Sec. 29.4).



Sin embargo, en la actualidad casi todo el fenol se fabrica mediante un proceso más moderno que comienza con *cumeno*, isopropilbenceno, que se convierte en hidroperóxido de cumeno por oxidación con aire; a su vez, éste se transforma en fenol y acetona con ácido acuoso.



Junto con la gran cantidad de fenol producida anualmente, también se obtiene acetona, siendo este proceso una de las principales fuentes de este compuesto. (El mecanismo implicado aquí es de considerable interés teórico para nosotros, y se analizará en detalle en las Secs. 32.6 y 32.7.)

Ciertos fenoles y sus éteres se aislan de los *aceites esenciales* de varias plantas (se llaman así porque contienen la *esencia* —olor o sabor— de las plantas). Algunos de ellos son:



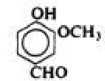
Eugenol
Aceite de clavo



Isoeugenol
Aceite de nuez moscada



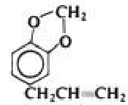
Anetol
Aceite de anís



Vainillina
Aceite de vainilla



Timol
Aceite de menta y tomillo



Safrol
Aceite de sasafrás

28.5 Preparación

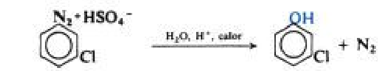
En laboratorio, los fenoles se preparan generalmente por uno de los métodos descritos a continuación.

PREPARACION DE FENOLES

1. **Hidrólisis de sales de diazonio.** Estudiada en la sección 27.15.

$$Ar{-}N_2^+ + H_2O \longrightarrow Ar{-}OH + H^+ + N_2$$

Ejemplo:



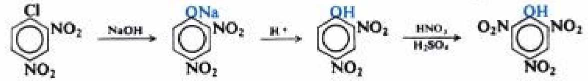
Bisulfato de *m*-cloro-bencenodiazonio — *m*-Clorofenol

2. **Fusión de sulfonatos con álcali.** Estudiada en la sección 34.12.

La hidrólisis de sales de diazonio es un método muy versátil para obtener fenoles. Representa la última etapa de una vía de síntesis que generalmente comienza con una nitración (Secs. 27.12 y 27.15).

La hidrólisis de halogenuros de arilo con grupos que atraen electrones poderosamente y

ubicados en posiciones *orto* y *para* con respecto al halógeno, tiene una aplicación limitada (Sec. 29.9). Se obtienen así en gran escala 2,4-dinitrofenol y 2,4,6-trinitrofenol (*ácido pícrico*):



2,4-Dinitroclorobenceno — 2,4-Dinitrofenóxido de sodio — 2,4-Dinitrofenol — 2,4,6-Trinitrofenol (Acido pícrico)

28.6 Reacciones

Aparte de su acidez, la propiedad química más notable de un fenol es la reactividad extremadamente elevada de su anillo en la sustitución electrofílica. La acidez desempeña un papel importante incluso en la sustitución anular, ya que la ionización de un fenol genera el grupo $—O^-$, aún más liberador de electrones que el —OH, debido a su carga negativa.

Los fenoles no sólo dan las reacciones de sustitución electrofílica típicas en la mayoría de los compuestos aromáticos, sino también muchas otras, que son posibles gracias a la reactividad excepcional del anillo. Sólo alcanzaremos a ver algunas de ellas.

REACCIONES DE FENOLES

1. **Acidez. Formación de sales.** Estudiadas en las secciones 28.3 y 28.7.

$$ArO—H + H_2O \rightleftharpoons ArO^- + H_3O^+$$

Ejemplo:



Fenol — Fenóxido de sodio

2. **Formación de éteres. Síntesis de Williamson.** Estudiadas en las secciones 19.5 y 28.8.

$$ArO^- + R—X \longrightarrow ArO—R + X^-$$

Ejemplos:



Fenol — Yoduro de etilo — Etil fenil éter (Fenetol)

CONT.

CONT.



p-Cresol — Bromuro de *p*-nitrobencilo — *p*-Nitrobencil *p*-tolil éter

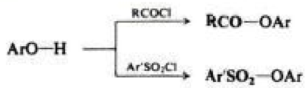


o-Nitrofenol — Sulfato de metilo — *o*-Nitroanisol (Metil *o*-nitrofenil éter)

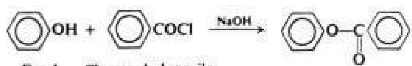


Fenol — Acido cloroacético — Acido fenoxiacético

3. Formación de ésteres. Estudiada en las secciones 24.8, 24.15 y 28.9.



Ejemplos:



Fenol — Cloruro de benzoilo — Benzoato de fenilo



p-Nitrofenol — Anhidrido acético — Acetato de *p*-nitrofenilo



o-Bromofenol — Cloruro de *p*-toluenosulfonilo — *p*-Toluenosulfonato de *o*-bromofenilo

4. Sustitución anular. Estudiada en la sección 28.10.

$-OH$, $-O^-$ } Activan poderosamente y dirigen *orto,para* en sustitución electrofílica aromática.

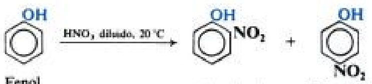
$-OR$ Menos activante que $-OH$.

CONT.

CONT.

(a) **Nitración**. Estudiada en la sección 28.10.

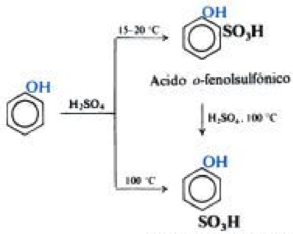
Ejemplo:



Fenol → *o*-Nitrofenol + *p*-Nitrofenol

(b) **Sulfonación**. Estudiada en la sección 28.10.

Ejemplo:

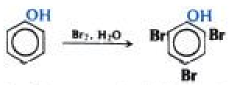


Acido *o*-fenolsulfónico

Acido *p*-fenolsulfónico

(c) **Halogenación**. Estudiada en la sección 28.10.

Ejemplos:



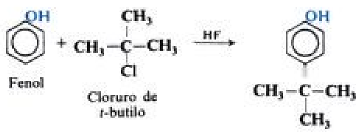
Fenol → 2,4,6-Tribromofenol



Fenol → *p*-Bromofenol

(d) **Alquilación de Friedel-Crafts**. Estudiada en la sección 28.10.

Ejemplo:



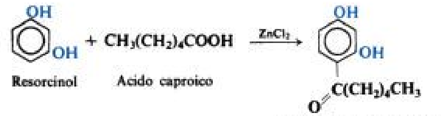
Fenol + Cloruro de *t*-butilo → *p*-*t*-Butilfenol

CONT.

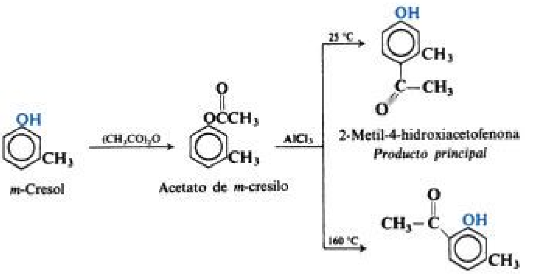
CONT.

(e) **Acilación de Friedel-Crafts. Transposición de Fries.** Estudiadas en las secciones 28.9 y 28.10.

Ejemplos:



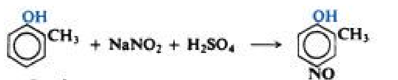
Resorcinol — Acido caproico — 2,4-Dihidroxifenil *n*-pentil cetona



m-Cresol — Acetato de *m*-cresilo — 2-Metil-4-hidroxiacetofenona *Producto principal* — 4-Metil-2-hidroxiacetofenona *Producto principal*

(f) **Nitrosación.** Estudiada en la sección 28.10.

Ejemplo:



o-Cresol — 4-Nitroso-2-metilfenol

(g) **Copulación con sales de diazonio.** Estudiada en las secciones 27.18 y 28.10

(h) **Carbonatación. Reacción de Kolbe.** Estudiada en la sección 28.11.

Ejemplo:



Fenóxido de sodio — Salicilato de sodio (*o*-Hidroxibenzoato de sodio)

CONT.

— CONT.

(i) **Formación de aldehídos. Reacción de Reimer-Tiemann.** Estudiada en la sección 28.12.

Ejemplo:



Fenol Cloroformo Salicilaldehido (*o*-Hidroxibenzaldehido)

(j) **Reacción con formaldehído.** Estudiada en la sección 36.7.

28.7 Acidez de los fenoles

Los fenoles se convierten en sus sales por hidróxidos acuosos, pero no por bicarbonatos. Las sales vuelven a fenoles libres con ácidos minerales acuosos, ácidos carboxílicos o ácido carbónico.

$$ArOH + OH^- \longrightarrow ArO^- + H_2O$$

Acido más fuerte — Acido más débil

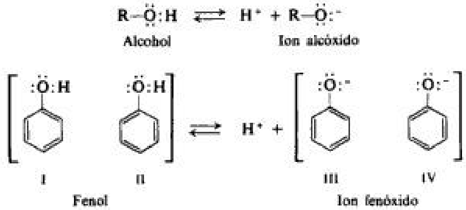
$$ArO^- + H_2CO_3 \longrightarrow ArOH + HCO_3^-$$

Acido más fuerte — Acido más débil

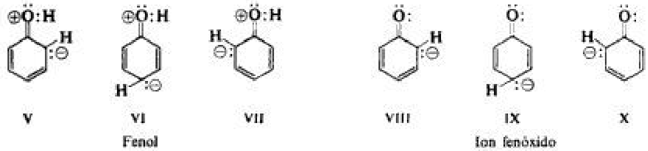
En consecuencia, los fenoles deben ser ácidos considerablemente más fuertes que el agua, pero mucho más débiles que los ácidos carboxílicos. La tabla 28.1 (Sec. 28.2) indica que efectivamente es así: la mayoría de los fenoles tienen K_a del orden de 10^{-10}, mientras que los ácidos carboxílicos tienen K_a del orden de 10^{-5}.

Aunque más débiles que los ácidos carboxílicos, los fenoles son enormemente más ácidos que los alcoholes, con valores de K_a de 10^{-16} a 10^{-18}. ¿Cómo es posible que un —OH unido a un anillo aromático sea mucho más ácido que un —OH unido a un grupo alquilo? La respuesta debe encontrarse mediante un examen a las estructuras implicadas. Como hemos hecho normalmente, supondremos que las diferencias en acidez se deben a diferencias en estabilidades de reactivos y productos (Sec. 23.12).

Examinemos las estructuras de reactivos y productos en la ionización de un alcohol y de un fenol. Podemos apreciar que tanto el alcohol como el ion alcóxido pueden representarse de forma satisfactoria por medio de una sola estructura. El fenol y el ion fenóxido tienen un anillo bencénico, por lo que deben ser híbridos de las estructuras de Kekulé I y II, y III y IV. Probablemente, esta resonancia estabiliza por igual a la molécula y al ion. Rebaja el contenido energético de cada uno en el mismo número de kilocalorías por mol, por lo que no afecta a la *diferencia* de sus contenidos de energía. Si no hubiera otros factores involucrados, sería de suponer que la acidez de un fenol es casi igual a la de un alcohol.



Sin embargo, deben considerarse estructuras adicionales. Por ser básico, el oxígeno puede compartir más de un par de electrones con el anillo, lo que se indica con la contribución de las estructuras V-VII para el fenol, y VIII-X para el ion fenóxido. Ahora



bien, ¿son igualmente importantes los conjuntos estructurales? Las estructuras V-VII del fenol son portadoras de una carga positiva y otra negativa, mientras que VIII-X del ion fenóxido sólo llevan una negativa. Puesto que debe aportarse energía para separar cargas opuestas, las estructuras del fenol deben ser más energéticas y, en consecuencia, menos estables que las del ion fenóxido. (Ya hemos visto el efecto de la *separación de cargas* sobre la estabilidad en la Sec. 23.12.) Por tanto, el efecto neto de la resonancia es una estabilización mayor del ion fenóxido que del fenol, por lo que el equilibrio se desplaza en el sentido de la ionización, resultando así K_a mayor que para el alcohol (Fig. 28.2).

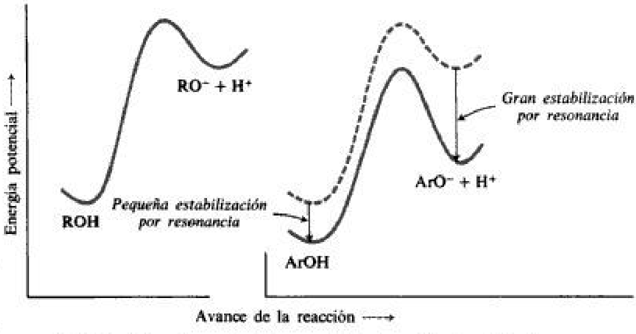


Fig. 28.2 Estructura molecular y posición de equilibrio. El fenol genera anión estabilizado por resonancia; es ácido más fuerte que el alcohol. (Los gráficos están alineados entre sí para facilitar la comparación.)

Sabemos que las aminas aromáticas son bases más débiles que las alifáticas (Sec. 27.3), puesto que la resonancia estabiliza más a la amina libre que al ion. Ahora tenemos la situación exactamente opuesta: los fenoles son ácidos más fuertes que sus análogos alifáticos, los alcoholes, porque la resonancia estabiliza más al anión que al fenol libre. (Es evidente que la resonancia con el anillo ejerce, de hecho, el *mismo* efecto en ambos casos: estabiliza y, por consiguiente, debilita la base, sea la amina o el ion fenóxido.)

En la tabla 28.1 (Sec. 28.2) podemos apreciar que sustituyentes que atraen electrones, como $-X$ o $-NO_2$, aumentan la acidez de fenoles, mientras que los sustituyentes que los liberan, como $-CH_3$, la disminuyen. Los sustituyentes afectan, por tanto, a la acidez de fenoles del mismo modo que en el caso de los ácidos carboxílicos (Sec. 23.14). Por supuesto, el efecto es el contrario del que ejercen estos grupos en aminas (Sec. 27.4). Los grupos que atraen electrones tienden a dispersar la carga negativa del ion fenóxido, mientras que los grupos que los liberan tienden a intensificarla.

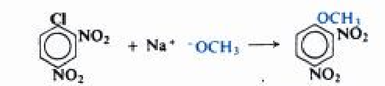
Podemos apreciar que un grupo unido a un anillo aromático afecta a la *posición de un equilibrio* en reacciones reversibles de la misma manera en que influye sobre la *velocidad* de reacciones irreversibles. Un grupo liberador de electrones favorece reacciones para las cuales el anillo se hace más positivo, como sucede en la sustitución electrofílica o en la conversión de una amina en su sal. Un grupo que atrae electrones favorece las reacciones donde el anillo se hace más negativo, como ocurre en la sustitución nucleofílica (Cap. 29), o en la conversión de un fenol o un ácido en su sal.

28.8 Formación de éteres. Síntesis de Williamson

Como ya sabemos (Sec. 19.5), los fenoles se convierten en éteres por reacción con halogenuros de alquilo en solución alcalina; también pueden prepararse metil éteres con sulfato de metilo. En solución alcalina se encuentra un fenol en forma de ion fenóxido que, actuando como reactivo nucleofílico, ataca al halogenuro (o al sulfato) y desplaza al ion halogenuro (o al ion sulfato).



Ciertos éteres pueden prepararse por la reacción de halogenuros de arilo excepcionalmente reactivos con alcóxidos de sodio. Por ejemplo:

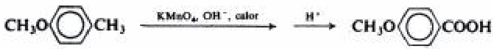


2,4-Dinitroclorobenceno

2,4-Dinitroanisol
(2,4-Dinitrofenil metil éter)

Aunque los grupos alcoxi son activantes y directores *orto,para* en la sustitución electrofílica aromática, lo son mucho menos que el grupo —OH. Así, por lo general, los éteres no dan reacciones que requieren la reactividad excepcional de los fenoles (Sec. 28.10 a 28.12): la copulación, la reacción de Kolbe, la de Reimer-Tiemann, etc. Esta menor reactividad probablemente es debida a que un éter es incapaz de ionizar como un fenol para generar el excepcionalmente reactivo ion fenóxido.

Como resultado de la menor reactividad del anillo, un éter aromático es menos sensible a la oxidación que un fenol. Por ejemplo:



p-Metilanisol   Acido anísico

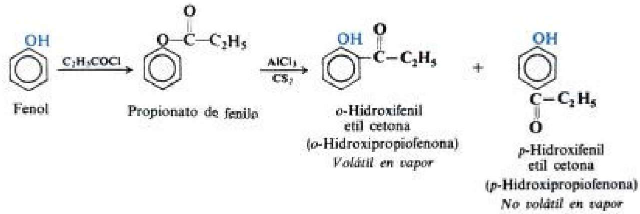
La degradación de éteres por medio de ácidos ya ha sido tratada (Sec. 19.7). La degradación de metil aril éteres con ácido yodhídrico concentrado es la base de un procedimiento analítico importante (se genera y mide MeI).

28.9 Formación de ésteres. Transposición de Fries

Por lo general se convierten fenoles en ésteres por la acción de ácidos, cloruros o anhídridos de ácidos, como se vio en las secciones 23.16, 24.8 y 24.15.

Cuando se calientan ésteres fenólicos con cloruro de aluminio, el grupo acilo migra desde el oxígeno fenólico hacia una posición *orto* o *para* del anillo, generando así una cetona.

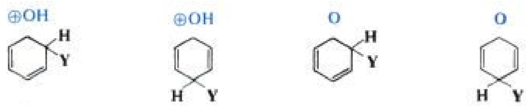
Esta reacción, conocida como *transposición de Fries*, se emplea a menudo en lugar de la acilación directa en la síntesis de cetonas fenólicas. Por ejemplo:



En algunos casos al menos, parece que la transposición comprende la generación de un ion acilio, RCO^+, que ataca al anillo como en una acilación de Friedel-Crafts común.

28.10 Sustitución anular

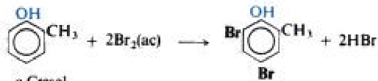
Al igual que el grupo amino, el fenólico también activa fuertemente los anillos aromáticos en la sustitución electrofílica, y de la misma manera. Los intermediarios casi no pueden considerarse carbocationes, sino iones oxonio (como I y II), en los que cada átomo (salvo hidrógeno) tiene un octeto de electrones completo; estos iones se forman muchísimo más rápido que los carbocationes que se derivan del benceno. El ataque sobre un ion fenóxido genera un intermediario aún más estable y de formación aún más rápida: una cetona no saturada (como III y IV).



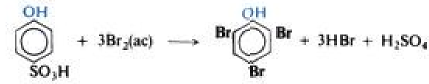
I II III IV

Como en el caso de las aminas, a menudo es necesario tomar precauciones especiales para evitar polisustitución y oxidación.

El tratamiento de fenoles con soluciones acuosas de bromo produce el reemplazo de todos los hidrógenos ubicados *orto* y *para* con respecto al grupo —OH e incluso puede provocar el desplazamiento de otros grupos. Por ejemplo:

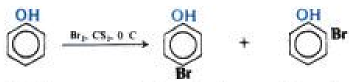


o-Cresol — 4,6-Dibromo-2-metilfenol



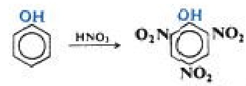
Acido *p*-fenolsulfónico — 2,4,6-Tribromofenol

Si se procede a la halogenación en un disolvente de polaridad baja, como cloroformo, tetracloruro de carbono o sulfuro de carbono, puede limitarse la reacción a la monohalogenación. Por ejemplo:



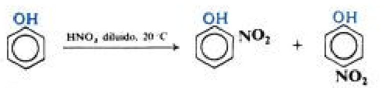
Fenol — *p*-Bromofenol *Producto principal* — *o*-Bromofenol

El ácido nitrico concentrado convierte al fenol en 2,4,6-trinitrofenol (*ácido pícrico*). Sin embargo, esta nitración va acompañada de una oxidación extensa. Para obtener mono-



Fenol — 2,4,6-Trinitrofenol (Acido pícrico)

nitrofenoles es preciso usar ácido nitrico diluido y temperaturas bajas, pero aun así los rendimientos son malos. (Los productos isómeros pueden separarse fácilmente por destilación con vapor. *¿Por qué?*)



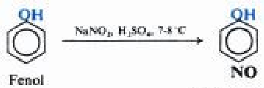
Fenol — *o*-Nitrofenol *Rendimiento 40%* — *p*-Nitrofenol *Rendimiento 13%*

Pueden prepararse alquilfenoles por la alquilación de fenoles de Friedel-Crafts, pero a menudo los rendimientos son bajos.

Aunque es posible obtener cetonas fenólicas por acilación directa de fenoles, es más común la preparación en dos etapas por medio de la transposición de Fries (Sec. 28.9).

Además, los fenoles sufren otras varias reacciones de sustitución electrofílica que sólo son posibles gracias a la reactividad excepcionalmente elevada del anillo.

El ácido nitroso convierte los fenoles en nitrosofenoles:



Fenol

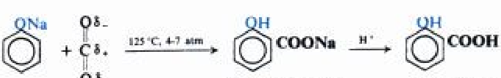
p-Nitrosofenol
Rendimiento 80 %

Los fenoles pertenecen a los pocos tipos de compuestos suficientemente reactivos como para ser atacados por el débilmente electrofílico ion nitrosonio,

Hemos visto que el anillo de un fenol es suficientemente como para ser atacado por sales de diazonio, con formación de compuestos azo. Esta se analiza en detalle en la sección 27.18.

28.11 Reacción de Kolbe. Síntesis de ácidos fenólicos

El tratamiento de la sal de un fenol con dióxido de carbono produce el reemplazo de un hidrógeno anular por el grupo carboxilo, —COOH. Esta reacción se conoce como **reacción de Kolbe**; su aplicación más importante es la conversión del propio fenol en ácido *o*-hidroxibenzoico o *ácido salicílico*. Aunque también se forma algo de ácido *p*-hidroxibenzoico, pueden separarse ambos isómeros con facilidad por una destilación con vapor, puesto que el isómero *orto* es el volátil. (*¿Por qué?*)



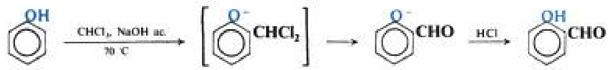
Salicilato de sodio
Producto principal

Acido salicílico

Es probable que el CO_2 se una inicialmente al oxígeno del fenóxido en vez de al anillo. En todo caso, el producto final resulta casi con certeza del ataque electrofílico de un carbono deficiente en electrones sobre el anillo altamente reactivo.

28.12 Reacción de Reimer-Tiemann. Síntesis de los aldehidos fenólicos. Diclorocarbeno

El tratamiento de un fenol con cloroformo e hidróxido de sodio acuoso introduce un grupo aldehido, —CHO, en el anillo aromático, que por lo general se ubica *orto* con respecto al —OH. Esta reacción se conoce como **reacción de Reimer-Tiemann**. Por ejemplo:



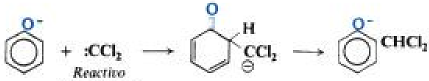
Fenol — Salicilaldehido *Producto principal*

Se forma inicialmente un cloruro de benzalo sustituido, pero el medio alcalino de la reacción lo hidroliza.

La reacción de Reimer-Tiemann comprende una sustitución electrofílica en el anillo muy reactivo del fenóxido, siendo el electrófilo el diclorocarbeno, $:CCl_2$, que se genera a partir del cloroformo por la acción de la base. A pesar de ser eléctricamente neutro, el diclorocarbeno contiene un carbono con sólo seis electrones, por lo que es fuertemente electrofílico.

$$OH^- + CHCl_3 \rightleftharpoons H_2O + {}^-:CCl_3 \longrightarrow Cl^- + :CCl_2$$

Cloroformo — Diclorocarbeno



Habíamos visto el clorocarbeno (Sec. 12.17) como una especie que se adiciona a dobles enlaces carbono-carbono. Tanto antes como ahora se considera generado por el cloroformo y la acción de una base fuerte.

Hay mucha evidencia de que la formación del diclorocarbeno sigue la secuencia

$$(1)\quad CHCl_3 + OH^- \rightleftharpoons CCl_3^- + H_2O$$

(2) $CCl_3^- \rightleftharpoons Cl^- + :CCl_2$

$\xrightarrow{\text{rápido}}$ productos (adición a alquenos, reacción de Reimer-Tiemann, hidrólisis, etc.)

y se debe en gran medida al excelente trabajo de Jack Hine (Universidad del Estado de Ohio).

28.13 Análisis de los fenoles

La propiedad más característica de los fenoles es su grado particular de acidez. La mayoría de ellos son más ácidos que el agua, pero menos que el ácido carbónico (Secs. 24.3 y 24.9). En consecuencia, un compuesto insoluble en agua que se disuelve en hidróxido de sodio, pero *no* en bicarbonato de sodio acuoso, es probablemente un fenol.

Muchos fenoles (no todos) forman complejos coloreados (que van desde el verde hasta el azul y del violeta al rojo) con cloruro férrico. (Este ensayo también resulta positivo para enoles.)

Los fenoles se identifican a menudo mediante productos de bromación y ciertos ésteres y éteres.

28.14 Análisis espectroscópico de los fenoles

Infarrojo. Como puede apreciarse en la figura 28.3, los fenoles presentan una banda intensa y ancha debida al alargamiento O—H en la misma región de los alcoholes, 3200-3600 cm^{-1}.

Alargamiento O—H, *intensa, ancha*

Fenoles (o alcoholes), 3200-3600 cm^{-1}

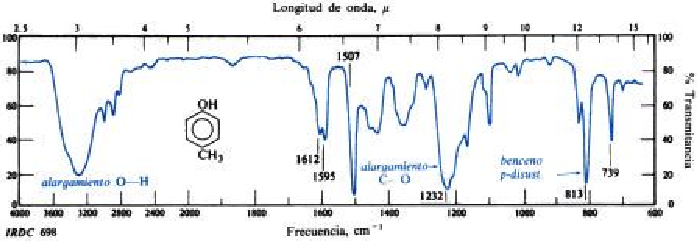


Fig. 28.3 Espectro infrarrojo del *p*-cresol.

Sin embargo, los fenoles difieren de los alcoholes en la posición de la banda de alargamiento del C—O (compárese con Sec. 18.11).

Alargamiento C—O, *intensa, ancha*

Fenoles, alrededor de 1230 cm^{-1} Alcoholes, 1050-1200 cm^{-1}

Los éteres fenólicos no presentan, por supuesto, la banda O—H, pero sí el alargamiento C—O.

Alargamiento C—O, *intensa, ancha*

Aril y vinil éteres, 1200-1275 cm^{-1} y, más débil, 1020-1075 cm^{-1}

Alquil éteres, 1060-1150 cm^{-1}

(Para comparar ciertos compuestos oxigenados, véase Tabla 24.3, Sec. 24.25.)

RMN. La absorción del protón del O—H fenólico, al igual que la de un alcohol (Sección 18.11), se ve afectada por el grado de formación de puentes de hidrógeno y, en consecuencia, por la temperatura, la concentración y la naturaleza del disolvente. La señal puede aparecer en cualquier parte del intervalo δ 4-7, y si hay puentes de hidrógeno intramoleculares, aún más abajo: δ 6-12.

RMC. El OH de los fenoles ejerce el efecto usual de un sustituyente electronegativo.

PROBLEMAS

1. Escriba fórmulas estructurales para:

(a) 2,4-dinitrofenol
(b) *m*-cresol
(c) hidroquinona
(d) resorcinol
(e) 4-*n*-hexilresorcinol
(f) catecol
(g) ácido pícrico
(h) acetato de fenilo
(i) anisol
(j) ácido salicílico
(k) salicilato de etilo

2. Indique los reactivos y toda condición crítica para preparar fenol con:

(a) anilina
(b) benceno
(c) clorobenceno
(d) cumeno (isopropilbenceno)

3. Desarrolle los pasos para una posible síntesis industrial de:
(a) Catecol, a partir de *guayacol*, *o*-$CH_3OC_6H_4OH$, que se encuentra en el alquitrán de la madera de haya
(b) catecol a partir de fenol
(c) resorcinol, de benceno
(d) ácido pícrico, de clorobenceno
(e) *veratrol*, *o*-$C_6H_4(OCH_3)_2$, de catecol

4. A partir de benceno o tolueno y empleando cualquier reactivo alifático e inorgánico que necesite, desarrolle una posible síntesis de laboratorio para cada uno de los compuestos siguientes:
(a)-(c) los tres cresoles
(d) *p*-yodofenol
(e) *m*-bromofenol
(f) *o*-bromofenol
(g) 3-bromo-4-metilfenol
(h) 2-bromo-4-metilfenol
(i) 2-bromo-5-metilfenol
(j) 5-bromo-2-metilfenol
(k) 2,4-dinitrofenol
(l) *p*-isopropilfenol
(m) 2,6-dibromo-4-isopropilfenol
(n) 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído
(o) alcohol *o*-metoxibencílico

5. Dé las estructuras y los nombres de los productos orgánicos principales de la reacción (de haberla) del *o*-cresol con:
(a) NaOH acuoso
(b) $NaHCO_3$ acuoso
(c) HBr concentrado, caliente
(d) sulfato de metilo, NaOH acuoso
(e) bromuro de bencilo, NaOH acuoso
(f) bromobenceno, NaOH acuoso
(g) 2,4-dinitroclorobenceno NaOH acuoso
(h) ácido acético, H_2SO_4
(i) anhídrido acético
(j) anhídrido ftálico
(k) cloruro de *p*-nitrobenzoilo, piridina
(l) cloruro de bencenosulfonilo, NaOH acuoso
(m) producto (i) + $AlCl_3$
(n) cloruro de tionilo
(o) solución de cloruro férrico
(p) H_2, Ni, 200 °C, 20 atm.
(q) HNO_3 diluido, frío
(r) H_2SO_4, 15 °C
(s) H_2SO_4, 100 °C
(t) agua de bromo
(u) Br_2, CS_2
(v) $NaNO_2$, H_2SO_4 diluido
(w) producto (v) + HNO_3
(x) cloruro de *p*-nitrobencenodiazonio
(y) CO_2, NaOH, 125 °C, 5 atm.
(z) $CHCl_3$, NaOH acuoso, 70 °C.

6. Responda al problema 5 para anisol.

7. Responda al problema 5, incisos (a) a (o), para alcohol bencílico.

8. Sin usar tablas, ordene los compuestos de cada conjunto según la acidez:
(a) ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, alcohol bencílico, fenol
(b) ácido carbónico, fenol, ácido sulfúrico, agua
(c) *m*-bromofenol, *m*-cresol, *m*-nitrofenol, fenol
(d) *p*-clorofenol, 2,4-diclorofenol, 2,4,6-triclorofenol

9. Describa ensayos químicos sencillos que sirvan para distinguir entre:
(a) fenol y *o*-xileno
(b) *p*-etilfenol, *p*-metilanisol, y alcohol *p*-metilbencílico
(c) 2,5-dimetilfenol, benzoato de fenilo, ácido *m*-toluico
(d) anisol y *o*-toluidina
(e) ácido acetilsalicílico, acetilsalicilato de etilo, salicilato de etilo, ácido salicílico
(f) *m*-dinitrobenceno, *m*-nitroanilina, ácido *m*-nitrobenzoico y *m*-nitrofenol
Describa con exactitud lo que *haría* y *observaría*.

10. Describa métodos químicos sencillos para la separación de los compuestos del problema 9, partes (a), (c), (d) y (f), con recuperación de cada componente en forma esencialmente pura.

11. A partir de la materia prima indicada y empleando cualquier reactivo alifático e inorgánico que necesite, desarrolle todos los pasos para una posible síntesis de laboratorio de cada uno de los compuestos siguientes:
(a) 2,4-diaminofenol (Amidol, un revelador fotográfico), de clorobenceno
(b) 4-amino-1,2-dimetoxibenceno, de catecol
(c) 2-nitro-1,3-dihidroxibenceno, de resorcinol (*Indicación*: Véase Problema 14.7, Sec. 14.12.)
(d) 2,4,6-trimetilfenol, de mesitileno

(e) *p*-t-butilfenol, de fenol
(f) 4-(*p*-hidroxifenil)2,2,4-trimetilpentano, de fenol
(g) 2-fenoxi-1-bromoetano, de fenol. (*Indicación*: Junto con $C_6H_5OCH_2CH_2OC_6H_5$.)
(h) fenil vinil éter, de fenol
(i) ¿Qué dará el fenil vinil éter al calentarlo con ácido?
(j) 2,6-dinitro-4-*t*-butil-3-metilanisol (almizcle sintético), de *m*-cresol
(k) 5-metil-1,3-dihidroxibenceno (*orcinol*, el compuesto matriz de los colorantes del tornasol), de tolueno

12. A partir de benceno, tolueno o cualquiera de los productos naturales ilustrados en la sección 28.4 y usando cualquier otro reactivo que necesite, desarrolle una síntesis para cada uno de los compuestos siguientes:
(a) *ácido cafeico*, que se encuentra en los granos del café
(b) *tiramina*, que se halla en el cornezuelo del centeno. (*Indicación*: Véase Problema 25.22a, Sec. 25.9.)
(c) *noradrenalina*, una hormona suprarrenal



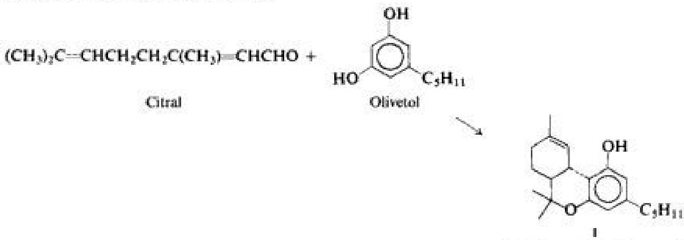
Acido cafeico　　Tiramina　　Noradrenalina

13. La cinética de la reacción entre cloruro de bencilo y fenóxido de sodio es de segundo orden en diversos disolventes; sin embargo, la naturaleza de los productos varía considerablemente. (a) En dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano, sólo se obtiene bencil fenil éter. Indíquese en detalle el mecanismo de esta reacción. ¿A qué tipo general pertenece? (b) En solución acuosa, el rendimiento en éter se reduce a la mitad, obteniéndose además *o*- y *p*-bencilfenol. Describa en detalle el mecanismo que explica la formación de estos últimos. ¿A qué tipo(s) general(es) de reacción pertenece la reacción? (c) ¿Cuál podría ser una explicación para la diferencia entre (a) y (b)? (d) En metanol o etanol, la reacción procede como en (a); en fenol líquido o en 2,2,2-trifluoroetanol, es como en (b). ¿Cómo pueden explicarse estas diferencias?

14. Cuando se disuelve *floroglucinol*, 1,3,5-trihidroxibenceno, en $HClO_4$ concentrado, el espectro RMN presenta dos picos de igual área a δ 6.12 y a δ 4.15. Soluciones análogas de 1,3,5-trimetoxibenceno presentan señales RMN similares. Por dilución, se recuperan inalterados los compuestos originales. Las soluciones de estas sustancias en D_2SO_4 también presentan estas señales, que desaparecen gradualmente al dejarlas en reposo.

¿Cómo se explican estas observaciones? ¿Qué se forma en las soluciones ácidas? ¿Qué se esperaría recuperar de la solución de 1,3,5-trimetoxibenceno en D_2SO_4?

15. (a) Cuando se hace reaccionar el terpeno *citral* con *olivetol* en presencia de ácido diluido, se obtiene una mezcla de productos que contiene I, la forma racémica de uno de los componentes fisiológicamente activos del *hashish* (marihuana). (C_5H_{11} es *n*-pentilo.) Indique todos los pasos para un posible mecanismo de formación de I.



I

Δ¹-3,4-*trans*-Tetrahidrocanabinol

(b) El olivetol utilizado en el problema anterior se obtuvo de ácido 3,5-dihidroxibenzoico. Desarrolle todos los pasos para estas síntesis.

16. Escriba las estructuras de todos los compuestos siguientes:

(a) *p*-nitrofenol + C_2H_5Br + NaOH(ac) ⟶ A ($C_8H_9O_3N$)
A + Sn + HCl ⟶ B ($C_8H_{11}ON$)
B + $NaNO_2$ + HCl, luego fenol ⟶ C ($C_{14}H_{14}O_2N_2$)
C + sulfato de etilo + NaOH(ac) ⟶ D ($C_{16}H_{18}O_2N_2$)
D + $XnCl_2$ ⟶ E ($C_8H_{11}ON$)
E + cloruro de acetilo ⟶ *fenacetina* ($C_{10}H_{13}O_2N$), un analgésico («quitadolores») y antipirético («quitafiebre»)

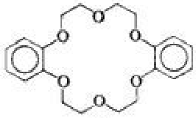
(b) alcohol β-(*o*-hidroxifenil)etílico + HBr ⟶ F (C_8H_9OBr)
F + KOH ⟶ *cumarano* (C_8H_8O), insoluble en NaOH

(c) fenol + $ClCH_2COOH$ + NaOH(ac), luego HCl ⟶ G ($C_8H_8O_3$)
G + $SOCl_2$ ⟶ H ($C_8H_7O_2Cl$)
H + $AlCl_3$ ⟶ 3-*cumaranona* ($C_8H_6O_2$)

(d) *p*-cimeno (*p*-isopropiltolueno) + H_2SO_4 conc. ⟶ I + J (ambos $C_{10}H_{14}O_3S$)
I + KOH + calor, luego H^+ ⟶ *carvacrol* ($C_{10}H_{14}O$), hallado en algunos aceites esenciales
J + KOH + calor, luego H^+ ⟶ *timol* ($C_{10}H_{14}O$), del aceite de tomillo
I + HNO_3 ⟶ K ($C_8H_8O_5S$)
ácido *p*-toluico + ácido sulfúrico fumante ⟶ K

(e) anetol (Sec. 28.4) + HBr ⟶ L ($C_{10}H_{13}OBr$)
L + Mg ⟶ M ($C_{20}H_{26}O_2$)
M + HBr, calor ⟶ *hexestrol* ($C_{18}H_{22}O_2$), un estrógeno (una hormona sexual femenina) sintético

17. (a) El descubrimiento de *éteres corona* fue un «accidente»: el tipo de suceso no planificado en laboratorio que tan a menudo ha conducido a investigadores observadores e imaginativos a descubrimientos importantes. El primer éter corona, sintetizado casualmente por Pedersen (Sec. 19.10), fue el compuesto II, generado por reacción entre catecol y *di*(2-cloroetil)éter en presencia de NaOH.



II

Escriba ecuaciones para las reacciones implicadas.

(b) Pedersen obtuvo II como cristales blancos, insolubles en disolventes hidroxilados como metanol, pero que se disolvían con facilidad al añadir NaOH. En este momento pensó que II podría ser un fenol. ¿A qué se debió esto? ¿Cuál podría ser una estructura posible para un fenol formado en estas condiciones?

(c) Los espectros infrarrojo y RMN, sin embargo, indicaron ausencia de —OH. Además, Pedersen descubrió que II se solubilizaba no sólo por adición de NaOH, sino de *cualquier* sal soluble de sodio. ¿Cómo se explica este efecto ejercido por las sales indicadas? ¿Qué estaba sucediendo al añadir NaCl, por ejemplo?

(d) En la sección 12.8 vimos que la técnica usual para preparar anillos grandes se realiza por la reacción del cierre anular a una dilución elevada. ¿A qué se debe? Escriba ecuaciones para justificar por qué se suele esperar que esta técnica sea necesaria en este caso; es decir, para indicar qué curso alternativo podría esperarse que siguiera la reacción.

(e) Al contrario de las expectativas de (d), Pedersen descubrió que podía obtener rendimientos elevados de II a concentraciones normales de los reactivos siempre que *durante la síntesis* estuviera presente Na^+ o, mejor aún, K^+. ¿Puede sugerir una manera en la que la presencia de estos cationes afecte tan drásticamente el curso de la reacción? (*Indicación*: Véase Fig. 19.1, Sec. 19.10.)

18. La hormona suprarrenal (−)-*adrenalina* fue la primera en ser aislada y sintetizada. Su estructura fue establecida por la síntesis siguiente:

catecol + $ClCH_2COCl \xrightarrow{POCl_3}$ N ($C_8H_7O_3Cl$)
N + CH_3NH_2 ⟶ O ($C_9H_{11}O_3N$)
O + H_2, Pd ⟶ (±)-adrenalina ($C_9H_{13}O_3N$)
N + NaOI, luego H^+ ⟶ ácido 3,4-dihidroxibenzoico

¿Cuál es la estructura de la adrenalina?

19. El (−)-*felandral*, $C_{10}H_{16}O$, es un terpeno que se halla en el aceite de eucalipto. Es oxidado por el reactivo de Tollens a ácido (−)-felándrico, $C_{10}H_{16}O_2$, que absorbe sólo un mol de hidrógeno, para dar ácido dihidrofelándrico, $C_{10}H_{18}O_2$. Se ha sintetizado (±)-felandral como sigue:

isopropilbenceno + H_2SO_4 + SO_3 ⟶ P ($C_9H_{12}O_3S$)
P + KOH, fundir ⟶ Q ($C_9H_{12}O$)
Q + H_2, Ni ⟶ R ($C_9H_{18}O$)
R + $K_2Cr_2O_7$, H_2SO_4 ⟶ S ($C_9H_{16}O$)
S + KCN + H^+ ⟶ T ($C_{10}H_{17}ON$)
T + anhidrido acético ⟶ U ($C_{12}H_{19}O_2N$)
U + calor (600 °C) ⟶ V ($C_{10}H_{15}N$) + CH_3COOH
V + H_2SO_4 + H_2O ⟶ W ($C_{10}H_{16}O_2$)
W + $SOCl_2$ ⟶ X ($C_{10}H_{15}OCl$)
X $\xrightarrow{\text{reducción}}$ (±)-felandral

(a) ¿Cuál es la estructura más probable del felandral? (b) ¿Por qué es ópticamente inactivo el felandral sintético? ¿En qué etapa de la síntesis aparece por primera vez este tipo de inactividad? (c) En realidad, el ácido dihidrofelándrico es una mezcla de dos isómeros ópticamente inactivos. Escriba sus estructuras y justifique su inactividad óptica.

20. El compuesto Y, C_7H_8O, es insoluble en agua, HCl diluido y $NaHCO_3$ acuoso; se disuelve en NaOH diluido. Al tratar Y con agua de bromo, se convierte rápidamente en un compuesto de fórmula $C_7H_5OBr_3$. ¿Cuál es la estructura de Y?

21. Dos compuestos isómeros, Z y AA, se aíslan de hojas de laurel; ambos tienen la fórmula $C_{10}H_{12}O$. Ambos son insolubles en agua, ácido y base diluidas. Ambos dan pruebas positivas con $KMnO_4$ diluido y con Br_2/CCl_4. Por oxidación vigorosa, ambos dan ácido anísico, *p*-$CH_3OC_6H_4COOH$.
(a) ¿Cuáles son estructuras posibles para Z y AA?
(b) La hidrogenación catalítica convierte a Z y AA en el mismo compuesto $C_{10}H_{14}O$. ¿Qué estructuras son posibles ahora para Z y AA?
(c) Descríbanse procedimientos químicos (que no sean de síntesis) con los que podrían asignarse estructuras a Z y AA.
(d) Z se puede sintetizar de la manera siguiente:

p-bromoanisol + Mg + éter, luego bromuro de alilo ⟶ Z

¿Cuál es la estructura de Z?
(e) Z se convierte en AA, cuando se le calienta fuertemente con base concentrada. ¿Cuál es la estructura más probable de AA?
(f) Desde *p*-bromoanisol, sugiérase una síntesis que confirme independientemente la estructura asignada a AA.

22. El compuesto BB ($C_{10}H_{12}O_3$) resultó insoluble en agua, HCl y $NaHCO_3$ acuosos diluidos, pero soluble en NaOH diluido. Se hirvió una solución de BB en NaOH diluido, recogiendo el destilado en una solución de NaOI, donde se formó un precipitado amarillo.

Se aciduló el residuo alcalino del matraz de destilación con H_2SO_4 diluido, con lo que precipitó un sólido CC. Al hervir esta mezcla, CC condestiló con el vapor y se recolectó. CC tenía la fórmula $C_7H_6O_3$; se disolvió en $NaHCO_3$ acuoso, con evolución de un gas.

(a) Dé estructuras y nombres para BB y CC. (b) Escriba ecuaciones equilibradas para todas las reacciones descritas.

23. En las hojas de areca se encuentra *chavibetol*, $C_{10}H_{12}O_2$, soluble en NaOH acuoso, pero no en $NaHCO_3$ acuoso.

El tratamiento de chavibetol con (a) sulfato de metilo y NaOH acuoso da un compuesto DD, $C_{11}H_{14}O_2$; (b) en ácido yodhídrico caliente da yoduro de metilo, y (c) en base concentrada caliente da un compuesto EE, $C_{10}H_{12}O_2$.

El compuesto DD es insoluble en NaOH acuoso y decolora rápidamente al $KMnO_4$ diluido y al Br_2/CCl_4. El tratamiento de DD con base concentrada y caliente da FF, $C_{11}H_{14}O_2$.

La ozonólisis de EE da un compuesto que es un isómero de la vainillina (Sec. 28.4).

La ozonólisis de FF da un compuesto que es idéntico al que se obtiene de la reacción entre vainillina y sulfato de metilo.

¿Cuál es la estructura del chavibetol?

24. La *piperina*, $C_{17}H_{19}O_3N$, es un alcaloide que se encuentra en la pimienta negra. Es insoluble en agua, ácido y base diluidos. Por calentamiento con álcali acuoso da *ácido pipérico*, $C_{12}H_{10}O_4$, y la amina cíclica secundaria *piperidina*, $C_5H_{11}N$ (véase Sec. 35.12).

El ácido pipérico es insoluble en agua pero soluble en NaOH y $NaHCO_3$ acuosos. La titulación arroja un peso equivalente de 215 + 6. Reacciona con facilidad con Br_2/CCl_4 sin evolución de HBr, para dar un compuesto de fórmula $C_{12}H_{10}O_4Br_4$. La oxidación cuidadosa del ácido pipérico da *ácido piperonílico*, $C_8H_6O_4$, y *ácido tartárico*, HOOCCHOHCHOHCOOH.

Al calentar ácido piperonílico con HCl acuoso a 200 °C, se obtiene formaldehído y *ácido protocatéquico* o ácido 3,4-dihidroxibenzoico.

(a) ¿Qué tipo de compuesto es la piperina? (b) ¿Cuál es la estructura del ácido piperonílico? ¿Del ácido pipérico? ¿De la piperina?

(c) ¿Confirma su estructura la síntesis siguiente?

catecol + $CHCl_3$ + NaOH ⟶ GG ($C_7H_6O_3$)
GG + CH_2I_2 + NaOH ⟶ HH ($C_8H_6O_3$)
HH + CH_3CHO + NaOH ⟶ II ($C_{10}H_8O_3$)
II + anhídrido acético + acetato de sodio ⟶ ácido pipérico ($C_{12}H_{10}O_4$)
ácido pipérico + PCl_5 ⟶ JJ ($C_{12}H_9O_3Cl$)
JJ + piperidina ⟶ piperina

25. La *hordinena*, $C_{10}H_{15}ON$, es un alcaloide que se encuentra en la cebada en germinación. Es soluble en HCl y NaOH diluidos y reprecipita de la solución alcalina, al hacer burbujear en ella una corriente de CO_2. Reacciona con cloruro de bencenosulfonilo, para dar el producto KK, soluble en ácidos diluidos.

Cuando se trata hordinena con sulfato de metilo y base, se forma un producto LL. Al ser oxidado con $KMnO_4$ alcalino, da ácido anísico, p-$CH_3OC_6H_4COOH$. Al calentar LL fuertemente, se obtiene p-metoxiestireno.

(a) ¿Qué estructura(s) concuerda(n) con estas pruebas? (b) Desarrolle una o varias síntesis que confirmarían la estructura de la hordinena.

26. La estructura del terpeno *α-terpineol* (que se halla en los aceites de cardamomo y mayorana) fue comprobada parcialmente por medio de la síntesis siguiente:

ácido p-toluico + ácido sulfúrico fumante ⟶ MM ($C_8H_8O_5S$)
MM + KOH $\xrightarrow{\text{fusión}}$ NN ($C_8H_8O_3$)
NN + Na, alcohol ⟶ OO ($C_8H_{14}O_3$)
OO + HBr ⟶ PP ($C_8H_{13}O_2Br$)
PP + base, calor ⟶ QQ ($C_8H_{12}O_2$)
QQ + C_2H_5OH, HCl ⟶ RR ($C_{10}H_{16}O_2$)
RR + CH_3MgI, luego H_2O ⟶ α-terpineol ($C_{10}H_{18}O$)

¿Cuál es la estructura más probable para el α-terpineol?

27. De la savia de las coníferas se obtiene el *alcohol coniferílico*, $C_{10}H_{12}O_3$, soluble en NaOH acuoso, pero no en $NaHCO_3$ acuoso.

El tratamiento del alcohol coniferílico (a) con cloruro de benzoílo y piridina da un compuesto SS, $C_{24}H_{20}O_5$; (b) con HBr frío se obtiene $C_{10}H_{11}O_2Br$; (c) con ácido yodhídrico caliente da un compuesto volátil que resulta ser yoduro de metilo, y (d) con yoduro de metilo y base acuosa da un compuesto TT, $C_{11}H_{14}O_3$.

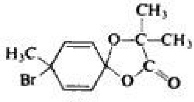
Tanto SS como TT son insolubles en NaOH diluido y decoloran rápidamente al $KMnO_4$ diluido y al Br_2/CCl_4.

La ozonólisis del alcohol coniferílico da vainillina.

¿Cuál es la estructura del alcohol coniferílico?

Escriba ecuaciones para todas las reacciones descritas.

28. Al tratar ácido α-(*p*-toliloxi)isobutírico (reparado a partir de *p*-cresol) con Br_2 se obtiene UU.



UU

(a) ¿A qué clase de compuestos pertenece UU? Sugiera un mecanismo para su formación.
(b) Escriba fórmulas estructurales para los compuestos VV, WW y XX.

$UU + AgNO_3, CH_3OH \longrightarrow VV\ (C_{12}H_{16}O_4)$
$VV + H_2, Rh \longrightarrow WW\ (C_{12}H_{20}O_4)$
$WW + H_2O, OH^- \longrightarrow XX\ (C_8H_{14}O)$

(c) Las reacciones descritas en (b) pueden variarse. ¿Qué utilidad sintética general puede tener este proceso?

29. Los compuestos AAA-FFF son fenoles o sustancias relacionadas, cuyas estructuras se dan en el capítulo 21, problema 18, o en la sección 28.4. Asigne una estructura para cada uno de ellos basándose en los espectros infrarrojos o RMN indicados a continuación.

AAA, BBB y CCC: espectros infrarrojos de la figura 28.4
espectros RMN protónica de la figura 28.5
DDD: espectro RMN protónica de la figura 28.6
EEE y FFF: espectros infrarrojos de la figura 28.7

(*Indicación*: Una vez que se hayan resuelto algunas de las estructuras, compare los espectros infrarrojos entre sí.)

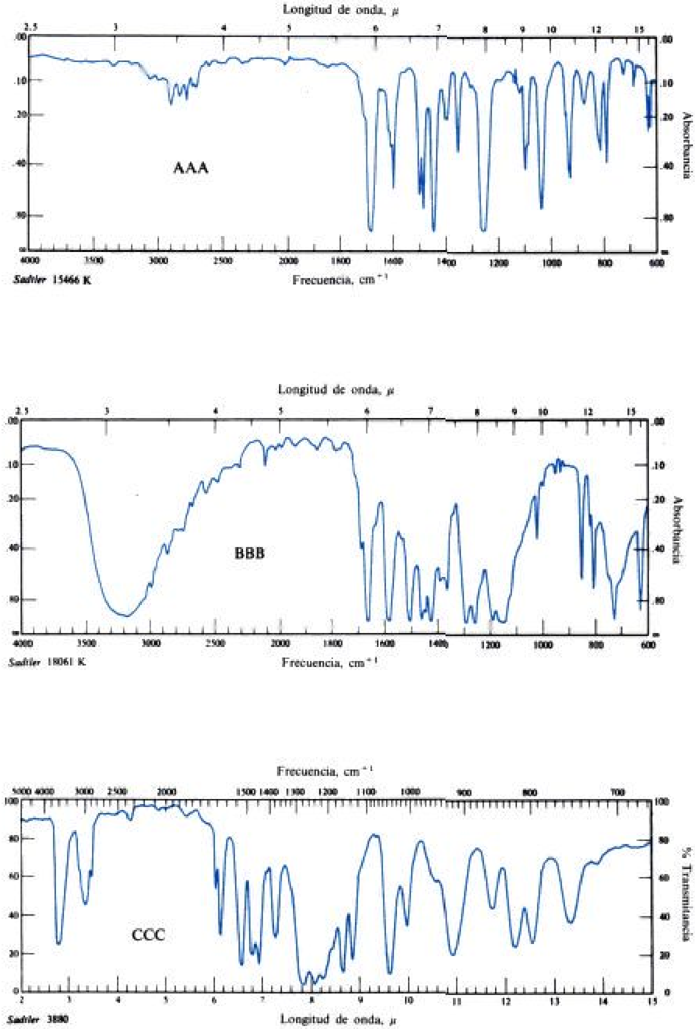


Fig. 28.4 Espectros infrarrojos para el problema 29.

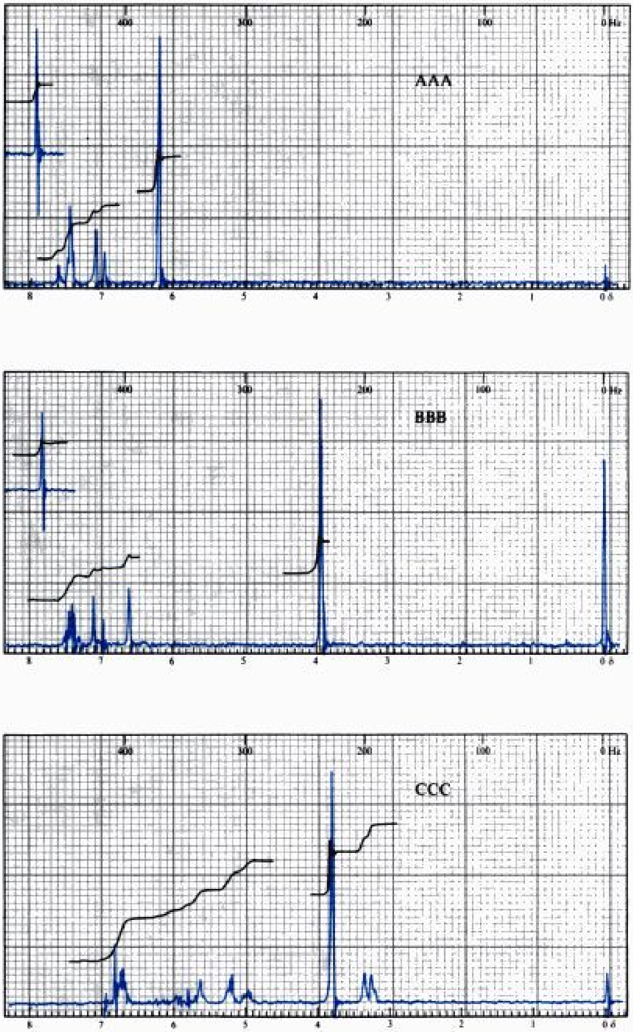


Fig. 28.5 Espectros RMN protónica para el problema 29.

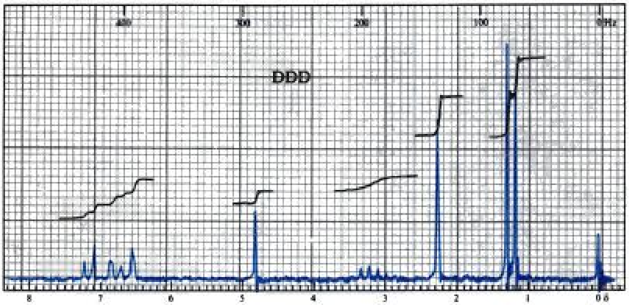
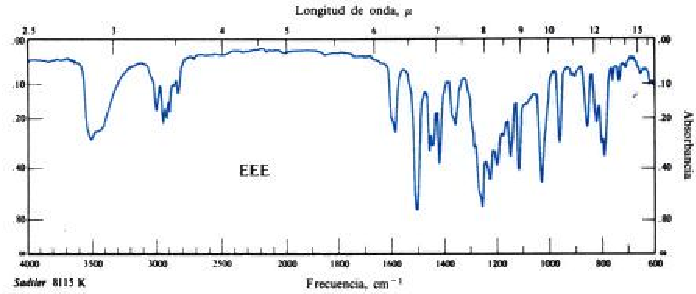


Fig. 28.6 Espectro RMN protónica para el problema 29.



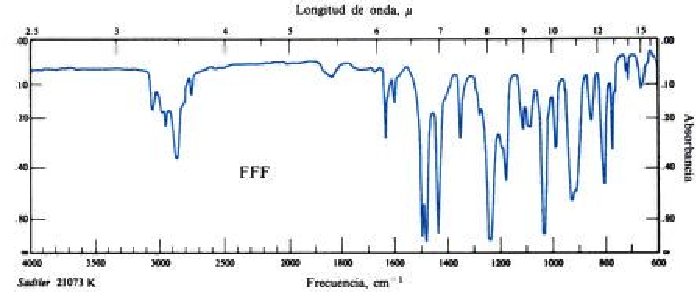


Fig. 28.7 Espectros infrarrojos para el problema 29.

Halogenuros de arilo

Sustitución nucleofílica aromática

29.1 Estructura

Los halogenuros de arilo son compuestos que contienen halógeno unido directamente a un anillo aromático. Tienen la fórmula general ArX, donde Ar es fenilo, fenilo sustituido o alguno de los otros grupos arilo que trataremos más adelante (por ejemplo, naftilo. Cap. 34).



Bromobenceno



m-Cloronitrobenceno



p-Yodotolueno



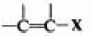
Acido *o*-clorobenzoico

Un halogenuro de arilo no es simplemente cualquier compuesto halogenado con un anillo aromático. Por ejemplo, el cloruro de bencilo no es un halogenuro de arilo, puesto que el halógeno no se encuentra unido al anillo aromático. Estructuralmente, como en lo que toca a sus propiedades, se trata sencillamente de un halogenuro de alquilo, y como tal se estudió (Cap. 15).

Consideramos los halogenuros de arilo en capítulo aparte, porque difieren mucho de los de alquilo en su preparación y propiedades. Los halogenuros de arilo son relativamente inertes en reacciones de sustitución nucleofílica, tan características de los halogenuros de alquilo. Sin embargo, la presencia de ciertos grupos unidos al anillo aromático aumenta

considerablemente su reactividad, y en ausencia de ellos pueden realizarse dichas sustituciones empleando reactivos muy básicos o temperaturas elevadas. Descubriremos que la **sustitución nucleofílica aromática** puede seguir dos cursos diferentes: el *mecanismo de desplazamiento bimolecular* para los halogenuros de arilo activados y el *mecanismo de eliminación-adición*, que comprende al notable intermediario conocido como *bencino*.

Será útil comparar los halogenuros de arilo con otros que no son aromáticos: los *halogenuros de vinilo*, en los que el halógeno está unido a un carbono con un doble enlace.



Un halogenuro de vinilo

Hemos visto que los halogenuros de vinilo muestran un paralelismo interesante con los de arilo. Cada uno de ellos contiene otro grupo funcional, aparte del halógeno: los de arilo, un anillo que sufre sustitución electrofílica; los de vinilo, un doble enlace carbono-carbono que reacciona por adición electrofílica. En cada una de estas reacciones el halógeno ejerce una influencia anormal sobre la reactividad y orientación. En la adición electrofílica el halógeno desactiva y, no obstante, orienta según Markovnikov (Sec. 10.15). En la sustitución electrofílica, el halógeno desactiva y, sin embargo, dirige *orto, para* (Sec. 14.19). En ambos casos la influencia del halógeno fue atribuida a la operación de dos factores opuestos. Por medio de su efecto inductivo, el halógeno atrae electrones y desactiva toda la molécula ante un ataque electrofílico; en cambio, gracias a su efecto de resonancia, el halógeno libera electrones y tiende a activar, pero sólo ante un ataque *a ciertas posiciones*.

El paralelismo entre halogenuros de arilo y de vinilo va aún más lejos: los dos son relativamente poco reactivos en sustituciones nucleofílicas, debido básicamente a la misma causa. Además, esta baja reactividad tiene su origen, al menos en parte, en la misma característica estructural responsable de su influencia anómala en el ataque electrofílico: el carácter de doble enlace parcial de la unión carbono-halógeno.

Debemos tener presente que los halogenuros de arilo son de «baja reactividad» sólo con respecto a ciertas reacciones conocidas y típicas de halogenuros de alquilo, que ya hemos tratado detalladamente. Hasta antes de 1953, los halogenuros de arilo aparentemente podían dar, en esencia, una sola reacción y con efectos bastante mediocres. Resulta cada vez más evidente que estos halogenuros son realmente capaces de muchas otras cosas. Como en el caso de los alcanos «inertes» (Sec. 3.18), sólo se necesitan las condiciones adecuadas y tener el ingenio suficiente para *observar* lo que está sucediendo. Sólo contamos con tiempo para dedicarnos a dos de estas reacciones, pero debemos recordar que *hay* más: reacciones de radicales libres, por ejemplo, y lo que Joseph Bunnett (Sec. 7.19) denominó *danza de los halógenos catalizada por bases* (Problema 23, al final de este capítulo).

29.2 Propiedades físicas

A menos que se modifiquen por la presencia de otro grupo funcional, las propiedades físicas de los halogenuros de arilo son similares a las de los de alquilo correspondientes. Así, por ejemplo, el cloro y el bromobenceno tienen puntos de ebullición casi iguales a los del cloruro

Tabla 29.1 HALOGENUROS DE ARILO

			Orto		*Meta*		*Para*	
	P.f., °C	P.e., °C	P.f., °C	P.e., °C	P.f., °C	P.e., °C	P.f., °C	P.e., °C
Fluorobenceno	−45	85						
Clorobenceno	−45	132						
Bromobenceno	−31	156						
Yodobenceno	−31	189						
Fluorotolueno				115	−111	115		116
Clorotolueno			−34	159	−48	162	8	162
Bromotolueno			−26	182	−40	184	28	185
Yodotolueno				206		211	35	211
Difluorobenceno			−34	92	−59	83	−13	89
Diclorobenceno			−17	180	−24	173	52	175
Dibromobenceno			6	221	−7	217	87	219
Diyodobenceno			27	287	35	285	129	285
Nitroclorobenceno			32	245	48	236	83	239
2,4-Dinitro-clorobenceno	53	315						
2,4,6-Trinitro-clorobenceno (cloruro de picrilo)	83							
Cloruro de vinilo	−160	−14						
Bromuro de vinilo	−138	16						

y bromuro de *n*-hexilo, respectivamente. Como los halogenuros de alquilo, los de arilo son insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos.

Las constantes físicas indicadas en la tabla 29.1 ilustran muy bien una observación hecha anteriormente (Sec. 15.4) acerca de los puntos de fusión y ebullición de isómeros *orto*, *meta* y *para*. Los dihalogenuros isómeros, por ejemplo, tienen prácticamente los mismos puntos de ebullición: entre 173 °C y 180 °C para los diclorobencenos, 217 °C a 221 °C para los dibromobencenos, y 285 °C y 287 °C para los diyodobencenos. Sin embargo, los puntos de fusión de estos mismos compuestos muestran una variación considerable. En cada caso, el isómero *para* tiene un punto de fusión que es unos 70-100 °C más alto que el *orto* o *meta* correspondiente. Las constantes físicas de los halotoluenos presentan una relación similar.

Nuevamente podemos apreciar que el isómero *para* se ajusta mejor en un retículo cristalino, puesto que tiene la estructura más simétrica y su punto de fusión es el más alto (Fig. 29.1). Debido a eso, a menudo un producto de reacción que contiene los isómeros *orto* y *para* sólo deposita cristales del *para* al ser enfriado. Debido a las considerables fuerzas intracristalinas, el isómero *para*, de punto de fusión más elevado, es menos soluble que el *orto* en un disolvente determinado; por tanto, a menudo es posible purificar un isómero *para* por recristalización. El *orto* que permanece en solución se halla generalmente muy contaminado con *para*, por lo que resulta difícil purificarlo.

29.3 Preparación

En laboratorio se preparan los halogenuros de arilo usando casi siempre los métodos que se describen a continuación; a escala industrial se sintetizan con adaptaciones de estos métodos.

(*a*) (*b*)

(*c*)

Fig. 29.1 Estructura molecular y propiedades físicas: efecto de la simetría. Modelos de los diclorobencenos: (*a*) *orto*, p.f. −17 °C; (*b*) *meta*, p.f. −24 °C; (*c*) *para*, p.f. 52 °C. El isómero *para*, al ser el más simétrico, se ajusta mejor en un retículo cristalino y tiene el punto de fusión más alto y la menor solubilidad.

PREPARACION DE HALOGENUROS DE ARILO

1. **Con sales de diazonio.** Estudiada en las secciones 27.13 y 29.3.

$$\text{Ar—H} \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} \text{Ar—NO}_2 \xrightarrow{\text{redn.}} \text{Ar—NH}_2 \xrightarrow[0\,^\circ C]{HONO} \underset{\text{Sal de diazonio}}{\text{Ar—N}_2^+} \longrightarrow \begin{cases} \xrightarrow{BF_4^-} \text{Ar—F} \\ \xrightarrow{CuCl} \text{Ar—Cl} \\ \xrightarrow{CuBr} \text{Ar—Br} \\ \xrightarrow{I^-} \text{Ar—I} \end{cases} + N_2$$

CONT.

— CONT. —

Ejemplo:



Cloruro de *o*-toluenodiazonio — *o*-Clorotolueno

2. **Halogenación.** Estudiada en las secciones 14.11 y 15.13.

$$Ar{-}H + X_2 \xrightarrow{\text{ácido de Lewis}} Ar{-}X + HX$$

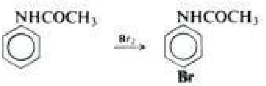
$$X_2 = Cl_2, Br_2$$

$$\textbf{Acido de Lewis} = FeCl_3, AlCl_3, Tl(OAc)_3, \text{etc.}$$

Ejemplos:



Nitrobenceno — *m*-Cloronitrobenceno



Acetanilida — *p*-Bromoacetanilida *Producto principal*

Podemos apreciar que estos métodos difieren considerablemente de los que se usan para preparar halogenuros de alquilo. (a) La halogenación directa del anillo aromático es más útil que la halogenación directa de alcanos. Aunque pueden formarse mezclas (por ejemplo, *orto* + *para*), el ataque es mucho menos aleatorio que en la halogenación alifática con radicales libres. (b) Los halogenuros de alquilo se preparan la mayoría de las veces con los alcoholes correspondientes: los de arilo no se obtienen de fenoles. En cambio, se obtienen muy a menudo por reemplazo del nitrógeno de una **sal de diazonio**, como indica la secuencia anterior, que proviene de un grupo nitro que se introduce directamente en el anillo. *En consecuencia, y desde el punto de vista de síntesis, los nitrocompuestos guardan con los halogenuros de arilo una relación muy similar a la de los alcoholes con los halogenuros de alquilo.* (Estas reacciones de sales de diazonio han sido tratadas con detalle en Secs. 27.12 y 27.13.)

Por varios motivos, la preparación de halogenuros de arilo con sales de diazonio es más importante que la realizada por halogenación directa. En primer lugar, es posible obtener fluoruros y yoduros con sales de diazonio, que raras veces pueden sintetizarse por halogenación directa. En segundo lugar, en los casos en que la halogenación directa produce una mezcla de isómeros *orto* y *para*, es difícil obtenerlos puros, al menos el *orto*. Por otra parte, los isómeros *orto* y *para* de nitrocompuestos, de los que provienen las sales de diazonio,

pueden separarse a menudo por destilación fraccionada (Sec. 14.7). Por ejemplo, *o*- y *p*-tolueno hierven con sólo tres grados de diferencia: 182 °C y 185 °C. Sin embargo, los nitrotoluenos correspondientes lo hacen con una diferencia de 16 grados: 222 °C y 238 °C.

29.4 Reacciones

Sabemos que la reacción característica de halogenuros de alquilo es la sustitución nucleofílica (Sec. 5.8): el halógeno es desplazado en forma de ion halogenuro por bases como OH^-, OR^-, NH_3, CN^-, etc., para generar alcoholes, éteres, aminas, nitrilos, etc. Incluso la alquilación de Friedel-Crafts es, desde el punto de vista del halogenuro de alquilo, una sustitución nucleofílica por el anillo aromático básico.

$$R{:}X + {:}Z \longrightarrow R{:}Z + {:}X^-$$

$${:}Z = OH^-, OR^-, NH_3, CN^-, \text{etc.}$$

Los **halogenuros de arilo** *sólo se someten a la sustitución nucleofílica con mucha dificultad.* Excepto para ciertos procesos industriales, en los que son factibles condiciones muy severas, no se preparan normalmente fenoles (ArOH), éteres (ArOR), aminas ($ArNH_2$) o nitrilos (ArCN) por ataque nucleofílico o halogenuros de arilo. No podemos emplear halogenuros de arilo en la reacción de Friedel-Crafts como lo hacemos con los de alquilo.

Sin embargo, los halogenuros de arilo se someten con facilidad a la sustitución nucleofílica si el anillo aromático contiene, además del halógeno, ciertos grupos adicionales ubicados adecuadamente: grupos que atraen electrones, como $-NO_2$, $-NO$ o $-CN$, en posiciones *orto* o *para* con respecto al halógeno. Para los halogenuros de arilo que presentan este tipo de estructura, la sustitución nucleofílica procede sin problemas y puede ser utilizada con fines sintéticos.

Adquieren importancia cada vez mayor en síntesis las reacciones de halogenuros de arilo no activados con bases fuertes o a temperaturas elevadas que proceden por la vía del bencino. El proceso Dow, empleado desde hace muchos años para la manufactura del fenol (Sec. 28.4), es lo que Bunnett (Sec. 7.19) denomina química del bencino «¡a escala de toneladas!»

El anillo aromático, al cual se encuentra unido el halógeno, puede dar, por supuesto, las reacciones típicas de sustitución electrofílica aromática: nitración, sulfonación, halogenación, alquilación de Friedel-Crafts, en las que el halógeno, como otro sustituyente cualquiera, afecta a la reactividad y a la orientación. Como ya se dijo (Sec. 14.5), el halógeno es excepcional por ser desactivante, y sin embargo director *orto,para.*

REACCIONES DE HALOGENUROS DE ARILO

1. **Formación del reactivo de Grignard.** Se estudian sus limitaciones en la sección 17.17.

$$Ar{-}Br + Mg \xrightarrow{\text{éter seco}} Ar{-}MgBr$$

$$Ar{-}Cl + Mg \xrightarrow{\text{tetrahidrofurano}} Ar{-}MgCl$$

2. **Sustitución en el anillo. Sustitución electrofílica aromática.** Estudiada en la sección 14.19.

X: Desactiva y dirige a *orto,para* en sustitución electrofílica aromática.

CONT.

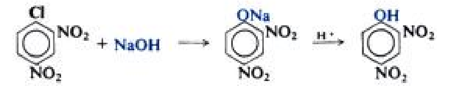
CONT.

3. **Sustitución nucleofílica aromática. Desplazamiento bimolecular.** Estudiada en las secciones 29.7 a 29.13.

$$\mathrm{Ar{:}X + {:}Z \longrightarrow Ar{:}Z + {:}X^-}$$

Ar debe contener grupos fuertemente atractores de electrones, orto y para con —X.

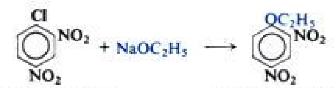
Ejemplos:



2,4-Dinitroclorobenceno — 2,4-Dinitrofenol



2,4-Dinitroclorobenceno — 2,4-Dinitroanilina



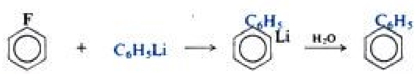
2,4-Dinitroclorobenceno — Etil 2,4-dinitrofenil éter

4. **Sustitución nucleofílica aromática. Eliminación-adición.** Estudiada en la sección 29.14.

$$\mathrm{Ar{:}X + \underset{\text{Base fuerte}}{{:}Z} \longrightarrow Ar{:}Z + {:}X^-}$$

Anillo no activado para desplazamiento bimolecular

Ejemplos:



Fluorobenceno — Fenil-litio — Bifenilo

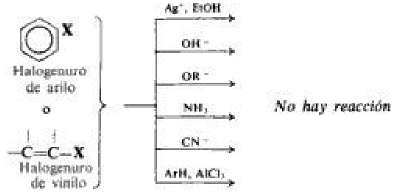


3-Bromo-4-metoxibifenilo — 2-Amino-4-metoxibifenilo

29.5 Baja reactividad de los halogenuros de arilo y vinilo

Hemos mencionado la reactividad extraordinariamente baja de los halogenuros vinílicos frente a la sustitución nucleofílica (Sec. 10.18). Los halogenuros de arilo se comportan análogamente: no tienen éxito los intentos por convertir halogenuros de arilo o vinilo en

fenoles (o alcoholes), éteres, aminas o nitrilos mediante los reactivos nucleofílicos usuales. Tampoco es posible utilizar halogenuros de arilo o vinilo en lugar de los de alquilo en la reacción de Friedel-Crafts.



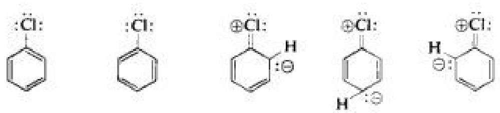
¿Cómo puede explicarse esta reactividad tan baja de los halogenuros? Observemos sus estructuras para encontrar una respuesta posible.

29.6 Estructura de halogenuros de arilo y vinilo

La escasa reactividad de los halogenuros de arilo y vinilo en los desplazamientos ha sido atribuida a dos factores diferentes, como en el caso de las estabilidades de los alquenos y dienos (Secs. 10.22 a 10.24): (a) deslocalización de electrones por resonancia, y (b) diferencias en las energías de enlace (σ) debidas a diferencias de hibridación de carbonos.

Veamos primero la interpretación por resonancia.

Se considera que el clorobenceno es un híbrido no sólo de las dos estructuras de Kekulé, I y II, sino también de otras tres, III, IV y V, en las que el cloro está unido al carbono mediante un doble enlace. En estas tres, el cloro tiene una carga positiva; en las posiciones *orto* y *para* del anillo tienen una negativa.



I II III IV V

Análogamente, se considera al cloruro de vinilo como un híbrido de las estructuras VI (la que normalmente escribimos para él) y VII, con cloro unido al carbono mediante un doble enlace; en VII, el cloro tiene una carga positiva, y el C-2, una negativa. Se considera que otros halogenuros de arilo y vinilo tienen estructuras exactamente análogas a éstas.



VI VII

La contribución de III, IV y V, y de VII estabiliza a las moléculas de clorobenceno y de cloruro de vinilo y da carácter de doble enlace a la unión carbono-cloro, así, estos dos

átomos se mantienen enlazados por algo más que un sólo par de electrones, y el enlace carbono-cloro es más firme que si fuera una unión simple pura. La escasa reactividad de estos halogenuros en la sustitución nucleofílica se debe (en parte, al menos) a su estabilización por resonancia (en mayor grado, en este caso, que para el estado de transición); esta estabilización aumenta la E_{act} para el desplazamiento, por lo que disminuye la velocidad de reacción. Para los halogenuros de arilo, otro factor —quizás el más importante— es la estabilización de la molécula por la resonancia que comprende a las estructuras de Kekulé.

La interpretación alternativa es sencilla: en los halogenuros de alquilo el carbono que tiene el halógeno presenta hibridación sp^3, mientras que en los de arilo y vinilo es sp^2; el enlace al halógeno resulta más corto y fuerte, y la molécula es más estable (véase Sec. 7.4).

¿Qué pruebas apoyan estas interpretaciones aparte de que explican *la escasa reactividad de los halogenuros de arilo y vinilo*?

Los enlaces carbono-halógeno de estos halogenuros son excepcionalmente cortos. En el clorobenceno y en el cloruro de vinilo, la longitud del enlace C—Cl es de sólo 1,69 Å, en comparación con 1.77-1.80 Å para un gran número de cloruros de alquilo (Tabla 29.2). En el bromobenceno y en el bromuro de vinilo, la longitud del enlace C—Br es de sólo 1.86 Å, comparado con 1.91-1.92 Å en los bromuros de alquilo.

Vimos que un doble enlace es más corto que uno sencillo para el mismo par de átomos (Sec. 7.2); si el enlace carbono-halógeno de los halogenuros de arilo y vinilo tiene carácter de unión, debería ser más corto que el enlace carbono-halógeno de halogenuros de alquilo. Expresado de otra manera, una unión formada por el solapamiento de un orbital sp^2 debería ser más corta que la correspondiente que comprende un orbital sp^3.

Los momentos dipolares de halogenuros de arilo y vinilo son excepcionalmente pequeños. Los compuestos orgánicos halogenados son moléculas polares; el desplazamiento de electrones hacia el elemento más electronegativo hace relativamente negativo al halógeno y relativamente positivo al carbono. La tabla 29.2 indica que los momentos dipolares de cloruros y bromuros de alquilo abarcan desde 2.02 D hasta 2.15 D. Los electrones π móviles del anillo bencénico y del doble enlace carbono-carbono deberían ser fácilmente desplazables, por lo que podríamos suponer que los halogenuros de arilo y vinilo tienen momentos dipolares aún mayores que los de alquilo.

Sin embargo, podemos observar que éste no es el caso: cloro y bromobenceno tienen momentos de sólo 1.7 D, mientras que el cloruro y bromuro de vinilo los tienen sólo de 1.4 D, afirmación que concuerda con la descripción de estas moléculas por resonancia. En las estructuras que contienen halógeno doblemente enlazado (III, IV, V y VII) hay una carga positiva en el halógeno y una negativa en el carbono; estas estructuras tienden a oponerse al desplazamiento usual de electrones hacia el halógeno, en la medida en que contribuyen a los

Tabla 29.2 LONGITUDES DE ENLACES Y MOMENTOS DIPOLARES DE HALOGENUROS

	Longitudes de enlace, Å		Momentos dipolares, D	
	C—Cl	C—Br	R—Cl	R—Br
CH_3—X	1.77	1.91	—	—
C_2H_5—X	1.77	1.91	2.05	2.02
n-C_3H_7—X	—	—	2.10	2.15
n-C_4H_9—X	—	—	2.09	2.15
$(CH_3)_3C$—X	1.80	1.92	2.13	—
CH_2=CH—X	1.69	1.86	1.44	1.41
C_6H_5—X	1.69	1.86	1.73	1.71

híbridos. Aunque aún hay un desplazamiento de electrones neto hacia el halógeno en los halogenuros de arilo y de vinilo, éste es menor que en otros halogenuros orgánicos.

Por otra parte, un carbono con hibridación sp^2 es, de hecho, un átomo más electronegativo que uno con hibridación sp^3 (véase Sec. 11.11), por lo que su tendencia a entregar electrones al cloro es menor.

La contribución de estructuras que contienen halógeno con doble enlace y carga positiva explica *cómo influye aquél en las reacciones del anillo bencénico o del doble enlace carbono-carbono al cual está unido.* Esto se trató en las secciones 10.15, 14.19 y 29.1.

El argumento opuesto dice que lo anterior simplemente indica que puede haber una resonancia de este tipo; no menciona hasta qué punto es importante en las moléculas de halogenuros.

Finalmente, *la existencia de iones halogenonio cíclicos* (Secs. 8.14 y 9.6) demuestra claramente que un halógeno *puede* compartir más de un par de electrones.

Es difícil creer que la estabilidad de estas moléculas no se vea afectada por este tipo especial de hibridación. Por otra parte, parece evidente que hay una resonancia que implica al halógeno y los electrones π. Una vez más el problema se centra en su importancia relativa. Es probable, como en el caso de alquenos y dienos, que *ambas* sean importantes.

En la sustitución nucleofílica aromática veremos que se une un nucleófilo al carbono del halógeno en la etapa que determina la velocidad; dicho carbono se hace tetraédrico y el anillo adquiere una carga negativa. Se dificulta una reacción así por el hecho de que destruye la aromaticidad del anillo y se interrumpe la resonancia entre el anillo y el halógeno, y además se necesita energía para cambiar la hibridación del carbono de sp^2 a sp^3, si es que Dewar tiene razón (Sec. 10.24).

29.7 Sustitución nucleofílica aromática: desplazamiento bimolecular

Hemos comprobado que los halogenuros de arilo se caracterizan por su bajísima reactividad frente a reactivos nucleofílicos como OH^-, OR^-, NH_3 y CN^- que desempeñan un papel tan importante en la química de los halogenuros de alquilo. Por tanto, es mucho menos importante la sustitución nucleofílica aromática en síntesis que la sustitución nucleofílica alifática o la electrofílica aromática.

Sin embargo, la presencia de ciertos grupos en posiciones determinadas del anillo activan considerablemente al halógeno de los halogenuros de arilo para desplazamientos. Analizaremos algunos de estos efectos activantes tratando de explicarlos según los principios químicos estudiados. Encontraremos un paralelo notable entre ambos tipos de sustitución aromática, la electrofílica y la nucleofílica, tanto en relación con el mecanismo, como por el efecto de los sustituyentes en la reactividad y la orientación.

Sólo es posible convertir clorobenceno en fenol con hidróxido de sodio acuoso a temperaturas superiores a 300 °C. La presencia de un grupo nitro *orto* o *para* con respecto al cloro aumenta grandemente su reactividad: el *o*- y el *p*-cloronitrobenceno se convierten en el nitrofenol correspondiente por calentamiento con hidróxido de sodio acuoso a 160 °C. En cambio, prácticamente no tiene efecto sobre la reactividad la presencia de un grupo nitro

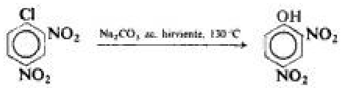
meta con respecto al cloro. A medida que aumenta el número de grupos nitro *orto* y *para* del anillo, también se incrementa la reactividad. El fenol del 2,4-dinitroclorobenceno se obtiene al hervirse con carbonato de sodio acuoso y el de 2,4,6-trinitroclorobenceno por simple tratamiento con agua.



Clorobenceno Fenol



p-Cloronitrobenceno *p*-Nitrofenol



2,4-Dinitroclorobenceno 2,4-Dinitrofenol



2,4,6-Trinitroclorobenceno 2,4,6-Trinitrofenol (Acido pícrico)

Se observan efectos similares usando otros reactivos nucleofílicos. El amoniaco y el metóxido de sodio, por ejemplo, sólo reaccionan con clorobenceno o bromobenceno en condiciones muy enérgicas:



Clorobenceno Anilina

Sin embargo, si el anillo tiene un grupo nitro o, mejor, tres de ellos, en posición *orto* o *para*, la reacción procede sin dificultad:



2,4-Dinitroclorobenceno 2,4-Dinitroanilina



Otros grupos activan al halógeno de la misma forma que lo hace el grupo —NO_2, cuando se encuentran *orto* o *para* con respecto a él: —$N(CH_3)_3^+$, —CN, —SO_3H, —COOH, —CHO, —COR, una lista que ya resulta conocida. Todos ellos son grupos que atraen electrones, o sea, son desactivantes y directores *meta* en la sustitución *electrofílica* (véase Tabla 14.3, Sec. 14.5).

A pesar de que aquí nos preocupamos primordialmente del desplazamiento de halógenos, es importante mencionar que estos sustituyentes que atraen electrones activan muchos otros grupos en la sustitución nucleofílica. (Por lo general, no es posible desplazar hidrógeno del anillo, pues esto implica la separación de un ion hidruro, :H^-, extremadamente básico.)

Si los grupos que atraen activan en la sustitución nucleofílica, es de suponer que los grupos que los liberan *desactiven*, conclusión que es correcta. Es más, el grado desactivación depende de la intensidad con que se liberan electrones: —NH_2 y —OH desactivan fuertemente; —OR, moderadamente, y —R, débilmente.

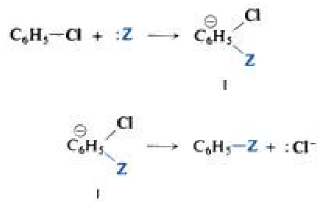
En consecuencia, tanto en la sustitución nucleofílica aromática como en la electrofílica, un sustituyente afecta a la reactividad porque atrae o libera electrones. En ambas sustituciones el grupo sustituyente ejerce su influencia principalmente en las posiciones *orto* y *para* con respecto a él. Sin embargo, el efecto que ejerce cada grupo es exactamente opuesto al que ejerce en la sustitución electrofílica aromática. *En la* **sustitución nucleofílica aromática,** *la atracción de electrones causa una activación, mientras que su liberación produce una desactivación.*

Para explicar estos efectos, debemos estudiar el mecanismo de sustitución nucleofílica aromática que hemos estado analizando.

29.8 Mecanismo para el desplazamiento bimolecular en la sustitución nucleofílica aromática

El mecanismo para el desplazamiento bimolecular en la sustitución nucleofílica aromática es (ilustrado para el clorobenceno):

Desplazamiento bimolecular

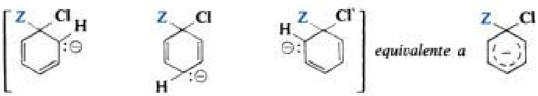
(1) 

Lenta

(2) *Rápida*

Existen aquí dos pasos esenciales: el ataque de un nucleófilo al anillo para generar el carbanión (I), y la expulsión de un ion halogenuro de este carbanión para dar el producto.

El carbanión intermediario (I) es un híbrido de II, III y IV que se suele representar por la estructura única V:



II III IV V

En la sustitución nucleofílica alifática (S_N2) se considera que el intermediario, donde el carbono se halla unido al grupo atacante y al desplazado, es un estado de transición. Una estructura (VI) que contiene carbono unido a cinco átomos debe ser inestable, por lo que debe corresponder al máximo de una curva energética (Fig. 29.2). Por otra parte, en una

Intermediarios en la sustitución nucleofílica



VI	V
Alifática S_N2	Aromática
Carbono pentavalente, un estado de transición	*Carbono tetraédrico, un compuesto*

sustitución nucleofílica aromática, el intermediario es un compuesto intermediario verdadero; una estructura (V) que contiene carbono tetraédrico y cuya carga negativa se distribuye alrededor del anillo es relativamente estable, por lo que corresponde a un mínimo energético (Fig. 29.3).

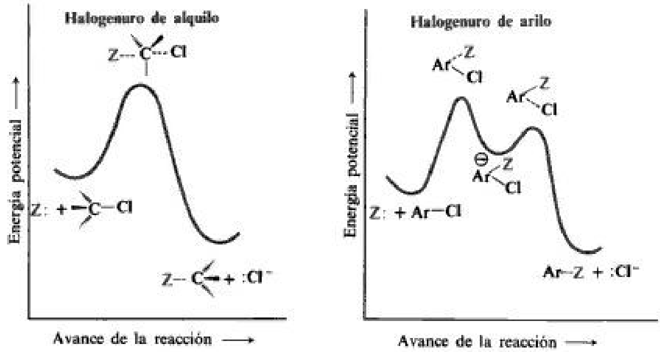


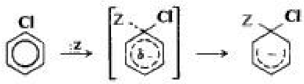
Fig. 29.2 Curva energética para sustitución nucleofílica alifática (S_N2). Reacción de una etapa: el intermediario es un estado de transición.

Fig. 29.3 Curva energética para sustitución nucleofílica aromática. Reacción de dos etapas: el intermediario es un compuesto.

29.9 Reactividad en la sustitución nucleofílica aromática

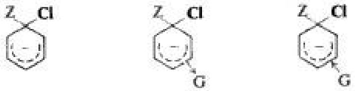
Hemos visto que en reacciones que comprenden un carbocatión intermediario, la velocidad sólo depende de la velocidad de formación de dicho ion. En la sustitución nucleofílica aromática parece existir una situación análoga: el primer paso, la formación del carbanión, es el que determina en gran medida la velocidad total del proceso. Una vez formado, el carbanión decae rápidamente y genera el producto final.

Podemos suponer que para reacciones estrechamente relacionadas una diferencia en la velocidad de formación de carbaniones queda determinada principalmente por una diferencia en la E_{act}, es decir, por estabilidades distintas de los estados de transición. Los factores que estabilizan al carbanión dispersando su carga deben estabilizar al carbanión incipiente del estado de transición por igual motivo. Al igual que se forma más rápidamente el carbocatión más estable, debe generarse con mayor velocidad el carbanión más estable. En consecuencia, concentraremos nuestra atención en las estabilidades relativas de los carbaniones intermediarios.



Estado de transición: *carga negativa en desarrollo* — Carbanión: *carga negativa completa*

Para comparar la velocidad de sustitución en el clorobenceno propiamente dicho, en un clorobenceno que contenga un grupo que atrae electrones y uno que contenga un grupo que los libera, se comparan las estructuras de los carbaniones I, II y III.



I II III

Un grupo que atrae electrones (II) tiende a neutralizar la carga negativa del anillo, haciéndose así más negativo: la dispersión de carga estabiliza al carbanión. Igualmente, la atracción electrónica estabiliza al estado de transición con su carga negativa incipiente, por lo que la reacción se acelera. Un grupo que libera electrones (III) tiende a intensificar la carga negativa, restándole estabilidad al carbanión (y al estado de transición), por lo que la reacción se hace más lenta.

Sustitución nucleofílica aromática



G atrae electrones: estabiliza al carbanión, activa

G = $-N(CH_3)_3^+$, $-NO_2$, $-CN$, $-SO_3H$, $-COOH$, $-CHO$, $-COR$, $-X$



G libera electrones: desestabiliza al carbanión, desactiva

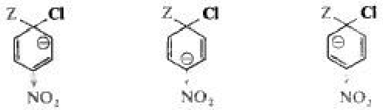
G = $-NH_2$, $-OH$, $-OR$, $-R$

Por tanto, queda claro porqué un grupo sustituyente determinado afecta a las sustituciones nucleofílica y electrofílica aromáticas de forma opuesta: afecta de modo opuesto a las estabilidades de iones con carga negativa y positiva.

29.10 Orientación en la sustitución nucleofílica aromática

Para saber por qué un grupo activa más intensamente las posiciones *orto* y *para*, comparemos, por ejemplo, los carbaniones que generan el *p*- y el *m*-cloronitrobenceno. Cada uno de ellos es un híbrido de tres estructuras: I-III para el ataque *para*, IV-VI para el ataque *meta*. En una de estas seis estructuras, en la II, la carga negativa está ubicada en el átomo de carbono que tiene unido el $-NO_2$. Aunque el $-NO_2$ atrae electrones de todas las posiciones anulares, es más intensa la atracción desde el carbono más cercano, por lo que la estructura II es especialmente estable. Debido a la contribución de II, el carbanión híbrido que resulta del ataque al *p*-cloronitrobenceno es más estable que el que se genera por ataque

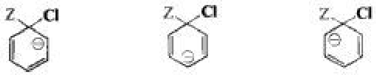
al *m*-cloronitrobenceno. En consecuencia, el isómero *para* reacciona más velozmente que el *meta*.



I II III

Particularmente estable: carga en el carbono con sustituyente (II)

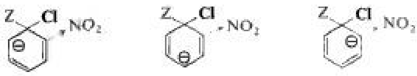
Ataque *para*



IV V VI

Ataque *meta*

Igualmente, puede apreciarse que el ataque al *o*-cloronitrobenceno (VII-IX) también genera un carbanión más estable, debido a la contribución de IX, que el ataque sobre el *m*-cloronitrobenceno.



VII VIII IX

Particularmente estable: carga en el carbono con sustituyente (IX)

Ataque *orto*

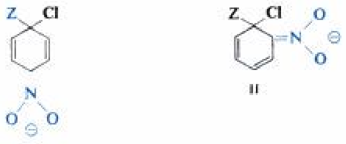
Por consideraciones similares a las de la sección 14.17, podemos apreciar que la desactivación, debida a un grupo que libera electrones, también debe ser máxima cuando se encuentra *orto* o *para* con respecto al halógeno.

De esta manera, las sustituciones nucleofílica y electrofílica aromáticas son similares, en el sentido de que un grupo ejerce una influencia más intensa, activante o desactivante, en las posiciones *orto* y *para* con respecto a él. Esta similitud se debe a la semejanza de los iones intermediarios: en ambos casos, la carga del ion intermediario, sea positiva o negativa, es máxima en *orto* y *para* con respecto al punto de ataque, por lo que un grupo unido a una de estas posiciones puede ejercer su influencia máxima.

29.11 Atracción de electrones por resonancia

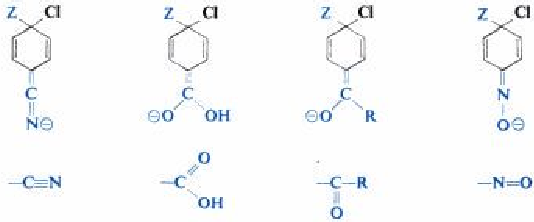
Se puede justificar la activación por $—NO_2$ y otros grupos que atraen electrones por simple consideración de efectos inductivos. Sin embargo, es creencia general que algunos de estos grupos atraen también electrones por resonancia. Veamos el tipo de estructuras implicadas.

Los carbaniones intermediarios que se generan por ataque nucleofílico al *o*- y *p*-cloronitrobenceno no sólo son considerados como híbridos de estructuras con cargas negativas sobre carbonos del anillo (como los indicados en la sección anterior), sino también de las estructuras I y II, en las que la carga negativa la tiene un oxígeno del grupo $—NO_2$. Al ser fuertemente electronegativo, el oxígeno es capaz de acomodar una carga negativa, por lo que I y II deben ser estructuras particularmente estables. En consecuencia, los carbaniones a los que contribuyen estas estructuras son mucho más estables que los que se forman por ataque al clorobenceno mismo o al *m*-cloronitrobenceno, para los que es imposible escribir estructuras como I y II. En consecuencia, la resonancia que comprende al grupo $—NO_2$ intensifica la activación causada por el efecto inductivo hacia la sustitución nucleofílica.



I II

El efecto activante de varios otros grupos que atraen electrones se considera debido en parte a la contribución de estructuras similares (ilustradas sólo para isómeros *para*) a las de los carbaniones intermediarios.



29.12 Pruebas para las dos etapas del desplazamiento bimolecular

Nuestra interpretación de la reactividad y de la orientación en la sustitución nucleofílica aromática se basó en una suposición fundamental que aún no hemos justificado: *el desplazamiento comprende dos etapas, la primera de las cuales es mucho más lenta que la segunda.*

(1) $$\mathrm{Ar{-}X + {:}Z \longrightarrow \overset{\ominus}{Ar}\langle^{X}_{Z}}$$ *Lenta*

(2) $$\mathrm{\overset{\ominus}{Ar}\langle^{X}_{Z} \longrightarrow Ar{-}Z + {:}X^-}$$ *Rápida*

Este problema nos hace recordar una situación análoga para la sustitución electrofílica aromática (Sec. 14.14). En aquella oportunidad se encontró una respuesta en la ausencia de un efecto isotópico: a pesar de que los enlaces carbono-deuterio se rompen más lentamente que los carbono-hidrógeno, se encontró que hidrógeno y deuterio se desplazan con igual velocidad. La reactividad queda determinada por la velocidad de una reacción que no implica la ruptura de un enlace carbono-hidrógeno.

Sin embargo, en la sustitución nucleofílica aromática no nos interesa el desplazamiento de hidrógeno, sino elementos como los halógenos, por lo que cualquier efecto isotópico sería pequeño y difícil de detectar, como se estudió a propósito de la deshidrohalogenación.

La respuesta a esto último se debe a Joseph Bunnett (Sec. 7.19), a quien se debe también gran parte de lo que sabemos acerca de la sustitución nucleofílica aromática. Fue durante el estudio de esta reacción cuando concibió por primera vez la idea del *efecto elemento* (Sección 7.19), con el que demostró el mecanismo en dos etapas.

Recordemos que la reactividad de los halogenuros de alquilo en los desplazamientos S_N1 y S_N2 sigue la secuencia

$$\mathrm{R{-}I > R{-}Br > R{-}Cl > R{-}F}$$

La facilidad con que se rompe el enlace carbono-halógeno depende de su fuerza, resultando diferencias de velocidad bastante apreciables.

Sin embargo, en la sustitución nucleofílica *aromática* se observa con frecuencia muy poca diferencia de reactividad entre los diversos halogenuros, y con frecuencia el *más* reactivo es el fluoruro, a pesar de tener el enlace carbono-halógeno más difícil de romper. Si la reactividad es independiente de la firmeza del enlace carbono-halógeno, sólo podemos concluir que la reacción *cuya velocidad observamos* no comprende la ruptura de dicho enlace. En la sustitución nucleofílica aromática, al igual que en la electrofílica, la velocidad de la reacción es establecida por la velocidad de la unión de la partícula atacante con el anillo (Fig. 29.4).

La reacción *más rápida* de los fluoruros de arilo se atribuye al efecto inductivo muy fuerte del flúor: al atraer electrones, estabiliza el estado de transición del primer paso de la reacción que conducirá a su desplazamiento.

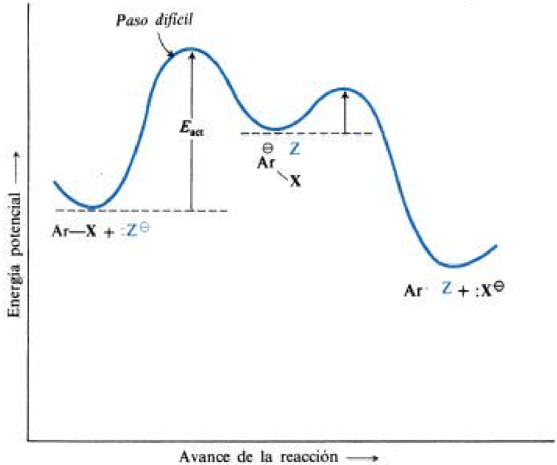
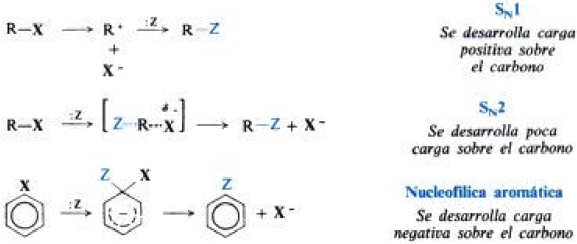


Fig. 29.4 Cambios de energía potencial durante el transcurso de la reacción: sustitución nucleofílica aromática. La formación del carbanión es etapa determinante de la velocidad; la fuerza del enlace C—X no afecta la velocidad total.

29.13 Sustitución nucleofílica: alifática y aromática

Podemos apreciar una progresión regular en los tres tipos de sustitución nucleofílica estudiados. El grupo saliente deja la molécula *antes* de que el grupo entrante se enlace en una reacción S_N1, *al mismo tiempo* en una S_N2, y *después* en una nucleofílica aromática. Por tanto, durante una reacción S_N1 se desarrolla sobre un carbono una *carga positiva*; durante una S_N2, *ninguna en particular*, y una *negativa* durante una sustitución nucleofílica aromática. Como consecuencia, un proceso S_N1 es favorecido por una *liberación de electrones*; uno S_N2 es relativamente *insensible a los factores electrónicos*, mientras que una sustitución nucleofílica aromática se ve favorecida por una *atracción de electrones*.



29.14 Mecanismo de eliminación-adición para la sustitución nucleofílica aromática. Bencino

Vimos que los grupos que atraen electrones activan a los halogenuros de arilo en la sustitución nucleofílica. En ausencia de tal activación, puede provocarse la sustitución, por ejemplo, usando bases muy fuertes. Sin embargo, cuando se procede así, la reacción no se realiza por el mecanismo recién descrito (llamado *mecanismo bimolecular*), sino por uno totalmente diferente: el *mecanismo del bencino* (o de *eliminación-adición*). Veamos primero en qué consiste y examinemos luego algunas de las pruebas que existen para él.

Cuando se trata un halogenuro de arilo con amoniaco líquido, como clorobenceno, por ejemplo, con el fuertemente básico ion amida, NH_2^-, se obtiene anilina. No se trata aquí del simple desplazamiento que parece ser a primera vista, sino de una reacción de dos etapas: *eliminación* y luego *adición*. El intermediario es una molécula llamada *bencino* (o *deshidrobenceno*).



El bencino tiene la estructura ilustrada en la figura 29.5, donde se muestra un enlace adicional entre dos carbonos (el original que tenía el cloro y el que tenía un hidrógeno) formado por solapamiento lateral de orbitales sp^2. Este nuevo orbital de enlace se encuentra a lo largo de un lado del anillo y tiene poca interacción con la nube π, localizada sobre y debajo del plano del anillo. Este solapamiento lateral no es muy efectivo, de modo que el enlace adicional es débil: el bencino es una molécula muy reactiva.

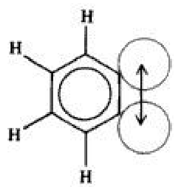
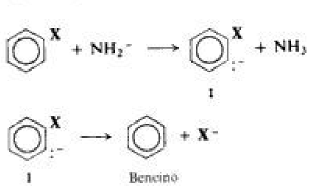


Fig. 29.5 Molécula de bencino. El solapamiento lateral de orbitales sp^2 forma un enlace π fuera del plano de la nube π aromática.

La etapa de eliminación en que se forma el bencino comprende dos pasos: separación de un ion hidrógeno (paso 1) por el ion amida para formar amoniaco y el carbanión I, que pierde en seguida un ion halogenuro para generar bencino (paso 2).

(1)



Eliminación

(2)

En la etapa de adición, que consume bencino, es posible que también haya dos pasos: unión del ion amida (paso 3) para formar el carbanión II, que luego reacciona con un ácido, el amoniaco, para arrancar un ion hidrógeno (paso 4). Puede ser que los pasos (3) y (4) sean concertados y que la adición comprenda, por tanto, una sola etapa; si fuera así, entonces es probable que en el estado de transición haya avanzado más el enlace del nitrógeno que el del hidrógeno, de modo que dicho estado tendría un carácter carbaniónico considerable. [Esto es similar a la hidroboración (Sec. 17.12), donde el estado de transición tiene un considerable carácter de carbocatión.]

(3)



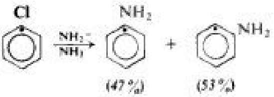
Adición

(4)

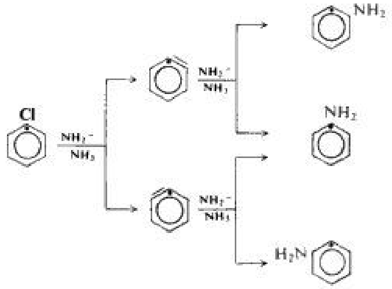


Veamos los hechos en que se basa este mecanismo.

(a) *Hecho.* El clorobenceno marcado, en el que el cloro estaba unido al ^{14}C, se hizo reaccionar con ion amida. En la *mitad* de la anilina obtenida, el grupo amino se encontraba en el ^{14}C, y en la *otra mitad*, en el carbono adyacente.



Interpretación. En el bencino, el carbono marcado y los adyacentes se hacen equivalentes, por lo que el NH_2^- se agrega aleatoriamente (salvo por un pequeño efecto isotópico) a uno o al otro.



Este experimento, dado a conocer en 1953 por John D. Roberts (Instituto Tecnológico de California), marca el verdadero comienzo de la química del bencino, a pesar de que ciertas observaciones anteriores ya la habían vislumbrado.

(b) *Hecho.* Los compuestos que tienen dos grupos *orto* con respecto al halógeno, como 2-bromo-3-metilanisol, por ejemplo, no reaccionan.



Interpretación. No puede formarse bencino si no hay hidrógenos *orto* que perder.

(c) *Hecho.* Cuando se hace reaccionar una mezcla a partes iguales de bromobenceno y *o*-deuterobromobenceno con una cantidad limitada de ion amida, el material no reaccionado que se recupera contiene más deuterobromobenceno que bromobenceno: el compuesto deuterado es menos reactivo y se consume más lentamente.



o-Deuterobromobenceno
Reacciona más lentamente: queda más sin consumir

Interpretación. Este efecto isotópico (Sec. 7.17) demuestra que no sólo está implicado un hidrógeno *orto*, sino que éste está comprometido en el paso determinante de la velocidad. En el primer paso, el deuterio es abstraído más lentamente (Ecuación 1 de esta Sección), por lo que toda la secuencia de reacciones sucede más lentamente.



El enlace con D se rompe más lentamente

(d) *Hecho.* El *o*-deuterofluorobenceno sólo se convierte lentamente en anilina, pero pierde rápidamente su deuterio para transformarse en fluorobenceno ordinario.



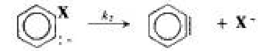
Interpretación. La separación de hidrógeno (paso 1) sucede, pero antes de que pueda romper el enlace flúor-carbono, que es muy fuerte, el carbanión reacciona con el ácido —que es prácticamente NH_3, con sólo trazas de NH_2D— para regenerar fluorobenceno sin su deuterio.

En cambio, en el caso del *o*-deutero*bromo*benceno, la ruptura del enlace carbono-bromo, más débil (paso 2), es mucho más rápida que la protonación por el amoniaco (paso 1 invertido): tan pronto como se forma un carbanión, éste pierde un ion bromuro. En este caso no tiene importancia un intercambio isotópico. [Incluso puede ser que los pasos (1) y (2) sean aquí concertados.]

(1)

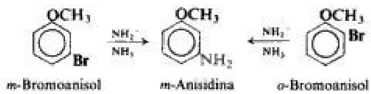


(2)



para X = F, $k_{-1} \gg k_2$
X = Br, $k_2 \gg k_{-1}$

(e) *Hecho.* Tanto *m*-bromoanisol como *o*-bromoanisol dan el mismo producto: *m*-anisidina (*m*-aminoanisol).



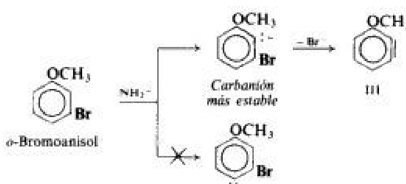
Interpretación. Se obtiene el mismo producto porque ambos forman el mismo bencino intermediario.

¿Cuál es este bencino, y por qué se transforma en *m*-anisidina? Para tratar la orientación, tanto en la etapa eliminatoria como en la de adición, debemos recordar que un grupo metoxilo ejerce un efecto inductivo de atracción electrónica. Puesto que los electrones en carbaniones como I y II (en esta sección) se hallan fuera del plano de la nube π, no hay posibilidad de interacción por resonancia, sólo opera el efecto inductivo a lo largo de los enlaces σ (o quizás a través del espacio).

El *o*-bromoanisol genera el bencino que se indica (III, 2,3-deshidroanisol) porque no cabe otro. El *m*-bromoanisol forma III porque en el primer paso la carga negativa aparece de preferencia en el carbono que mejor la puede acomodar: en el carbono adyacente al grupo

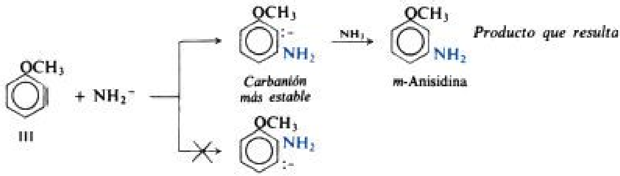


que atrae electrones. Cualquiera que sea su origen, III da *m*-anisidina por la misma razón: la



Intemediario que resulta

adición de NH_2^- sucede de modo que la carga negativa aparezca en el carbono continuo al metoxilo.

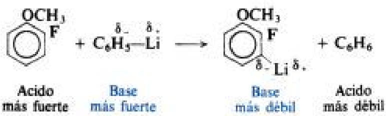


Otra forma usual de generar bencino implica el uso de compuestos organolíticos. Por ejemplo:

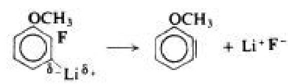


Aquí, la formación de bencino implica la separación de un protón (reacción 5) por medio de la base $C_6H_5^-$ para generar un carbanión que pierde un ion fluoruro (reacción 6) y se transforma en bencino.

(5)



(6)

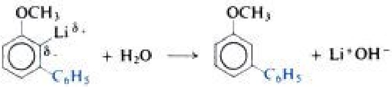


La adición de fenil-litio al bencino (reacción 7) da el compuesto de organolitio IV. Desde un punto de vista, se trata de la misma reacción que en el caso amida-amoniaco, pero que se detiene en la etapa del carbanión por falta de un ácido fuerte. (O el ácido de Lewis Li^+ completó la secuencia.) La adición de agua, que es un ácido muy fuerte en este ambiente, genera el producto final (reacción 8). (El ácido fuerte H^+ ha desplazado al más débil, Li^+.)

(7)



IV

(8) 

Los compuestos orgánicos del litio, RLi, se parecen a los reactivos de Grignard, RMgX, en sus reacciones. Como en el caso de estos últimos, puede describirse en probablemente más adecuada el enlace carbono-metal como covalente muy polar (Sec. 3.16), o como un enlace con fuerte *carácter iónico* (un híbrido de resonancia entre R—M y R^-M^+). El carbono-litio es aún más iónico que el carbono-magnesio, debido a la mayor del litio. Una consecuencia parcial de esto, es la mayor reactividad de los compuestos de comparada con la de los reactivos de Grignard. Por conveniencia, fijaremos nuestra atención el carbaniónico del grupo orgánico, para estudiar sus reacciones como si se tratara de una de ácido base, como lo hiciéramos con los reactivos de Grignard. En las reacciones que $K^+NH_2^-$, indicamos carbaniones libres como intermediarios, aunque incluso en estos las fuerzas atractivas, cualesquiera que fueran, entre carbono y potasio pueden ser de gran

29.15 Análisis de los halogenuros de

Los halogenuros de arilo responden a las pruebas de caracterización en forma muy similar a los hidrocarburos de los cuales se derivan: insolubilidad en ácido sulfúrico concentrado frío; inertes a las soluciones de bromo en tetracloruro de carbono y a las soluciones de permanganato; forman colores naranja a rojo cuando se tratan con cloroformo y cloruro de aluminio; se disuelve en ácido sulfúrico fumante frío, pero más lentamente que el benceno.

Los halogenuros de arilo se distinguen de los hidrocarburos aromáticos por la presencia de halógeno, que se detecta por un análisis elemental. Se diferencian de la mayoría de los halogenuros de alquilo por su inercia entre el nitrato de plata: en este aspecto se asemejan a los halogenuros de vinilo (Sec. 29.5).

Cualquier otro grupo funcional que pudiera estar presente en la molécula da sus propias reacciones características.

PROBLEMAS

1. Escriba estructuras y nombres de los productos orgánicos principales para la reacción (de haberla) de cada uno de los siguientes reactivos con bromobenceno:

(a) Mg, éter
(b) NaOH 10 % acuoso, hirviente
(c) KOH alcohólico, hirviente
(d) acetiluro de sodio
(e) etóxido de sodio
(f) NH_3, 100 °C
(g) NaCN acuoso, hirviente
(h) HNO_3, H_2SO_4
(i) ácido sulfúrico fumante
(j) Cl_2, Fe
(k) I_2, Fe
(l) C_6H_6, $AlCl_3$
(m) CH_3CH_2Cl, $AlCl_3$
(n) $KMnO_4$ diluido, frío
(o) $KMnO_4$ caliente

2. Responda al problema 1 para bromuro de *n*-butilo.

3. Responda al problema 1, partes (b), (e), (f) y (g), para 2,4-dinitrobromobenceno.

4. Desarrolle un método de laboratorio para la conversión de bromobenceno en cada uno de los siguientes compuestos. Haga uso de todos los reactivos alifáticos e inorgánicos necesarios.

(a) benceno
(b) *p*-bromonitrobenceno
(c) *p*-bromoclorobenceno
(d) ácido *p*-bromobencenosulfónico
(e) 1,2,4-tribromobenceno
(f) *p*-bromotolueno
(g) alcohol bencílico
(h) alcohol α-feniletílico
(i) 2-fenil-2-propanol
(j) 2,4-dinitrofenol
(k) alilbenceno
(l) ácido benzoico
(m) anilina

5. Indique la estructura y el nombre del producto que resulta, al tratar bromuro de fenilmagnesio con cada uno de los siguientes compuestos y luego con agua:

(a) H_2O
(b) HBr (seco)
(c) C_2H_5OH
(d) bromuro de alilo
(e) HCHO
(f) CH_3CHO
(g) C_6H_5CHO
(h) *p*-$CH_3C_6H_4CHO$
(i) CH_3COCH_3
(j) ciclohexanona
(k) 3,3-dimetilciclohexanona
(l) $C_6H_5COCH_3$
(m) $C_6H_5COC_6H_5$
(n) $(-)$-$C_6H_5COCH(CH_3)C_2H_5$
(o) acetileno

¿Qué productos (de haberlos) serán compuestos únicos? ¿Cuáles (de haberlos) son modificaciones racémicas? ¿Cuáles (de haberlos) son ópticamente activos, de la manera como se aislan?

6. Ordene los compuestos de cada conjunto según su reactividad frente al reactivo indicado. Dé la estructura y el nombre del producto que se obtenga con el compuesto que seleccione como el más reactivo de cada conjunto.

(a) NaOH: clorobenceno, *m*-cloronitrobenceno, *o*-cloronitrobenceno, 2,4-dinitroclorobenceno, 2,4,6-trinitroclorobenceno
(b) HNO_3/H_2SO_4: benceno, clorobenceno, nitrobenceno, tolueno
(c) $AgNO_3$ alcohólico: 1-bromo-1-buteno, 3-bromo-1-buteno, 4-bromo-1-buteno
(d) H_2SO_4 fumante: bromobenceno, *p*-bromotolueno, *p*-dibromobenceno, tolueno
(e) KCN: cloruro de bencilo, clorobenceno, cloruro de etilo
(f) $AgNO_3$ alcohólico: 2-bromo-1-fenileteno, bromuro de α-feniletilo, bromuro de β-feniletilo

7. En la preparación del 2,4-dinitroclorobenceno a partir de clorobenceno, el exceso de ácidos nítrico y sulfúrico debe eliminarse del producto por lavado. ¿Qué puede elegirse para este propósito, hidróxido de sodio o bicarbonato de sodio acuoso? ¿Por qué?

8. Escriba estructuras y nombres para los principales productos orgánicos esperados de cada una de las reacciones siguientes:

(a) 2,3-dibromopropeno + NaOH (ac)
(b) bromuro de *p*-bromobencilo + NH_3 (ac)
(c) *p*-clorotolueno + $KMnO_4$ hirviente
(d) *m*-bromoestireno + Br_2/CCl_4
(e) 3,4-dicloronitrobenceno + 1 mol de $NaOCH_3$
(f) *p*-bromoclorobenceno + Mg, éter etílico
(g) alcohol *p*-bromobencílico + $KMnO_4$ diluido, frío
(h) alcohol *p*-bromobencílico + HBr concentrado
(i) bromuro de α-(*o*-clorofenil)etilo + KOH (alc)
(j) *p*-bromotolueno + 1 mol Cl_2, calor, luz
(k) *o*-bromobenzotrifluoruro + $NaNH_2/NH_3$
(l) *o*-bromoanisol + $K^{+}\,{}^{-}NEt_2/Et_2NH$

9. A partir de benceno o tolueno y utilizando todos los reactivos alifáticos e inorgánicos que necesite, desarrolle todos los pasos para una posible síntesis de laboratorio de cada uno de los compuestos siguientes:

(a) *m*-cloronitrobenceno
(b) *p*-cloronitrobenceno
(c) ácido *m*-bromobenzoico
(d) ácido *p*-bromobenzoico
(e) *m*-clorobenzotricloruro
(f) 3,4-dibromonitrobenceno
(g) cloruro de *p*-bromobenzalo
(h) 2,4-dinitroanilina
(i) *p*-bromoestireno
(j) ácido 2,4-dibromobenzoico
(k) *m*-bromotolueno
(l) ácido *p*-bromobencenosulfónico
(m) alcohol *p*-clorobencílico
(n) 2-(*p*-tolil)propano

10. Un halógeno ubicado en posición 2 ó 4 del compuesto aromático heterocíclico *piridina* (Secciones 26.14 y 35.6) es bastante reactivo en desplazamientos nucleofílicos. Por ejemplo:



4-Cloropiridina 4-Aminopiridina

¿Cómo se explica la reactividad de estos compuestos? (Verifíquese la respuesta en Sec. 35.10.)

11. El insecticida llamado DDT, 1,1,1-tricloro-2,2-bis-(*p*-clorofenil)etano, $(p\text{-}ClC_6H_4)_2CHCCl_3$, es manufacturado por la reacción entre clorobenceno y tricloroacetaldehído en presencia de ácido sulfúrico. Desarrolle todos los pasos probables de esta síntesis. Ilustre la función del H_2SO_4. Marque cada paso según su clase fundamental de reacción.

12. El proceso Dow para la manufactura del fenol genera como subproductos difenil éter y *p*-fenilfenol. Se ha sugerido que ambos se forman por la vía del mismo intermediario. ¿Cómo podría suceder esto?

13. En KNH_2/NH_3, el intercambio protio-deuterio se realiza con las velocidades relativas siguientes:

$$o\text{-}C_6H_4DF > m\text{-}C_6H_4DF > p\text{-}C_6H_4DF > C_6H_5D$$

o-C_6H_4DF	m-C_6H_4DF	p-C_6H_4DF	C_6H_5D
4 000 000	4 000	200	1

¿Cómo se explica esta secuencia de reactividades?

14. La reducción del cloruro de 2,6-dibromobencenodiazonio debería dar *m*-dibromobenceno. Sin embargo, se obtiene principalmente *m*-bromoclorobenceno. ¿Cómo se explica este hecho?

15. La reacción del 2,4-dinitrofluorobenceno con *N*-metilanilina para dar 2,4-dinitrodifenilamina es catalizada por bases débiles, como ion acetato. La reacción del bromocompuesto correspondiente es

más rápida y no es catalizada por bases. ¿Cómo se explican estas observaciones? (*Indicación*: Examine con detalle cada paso del mecanismo.)

16. (a) El éter marcado 2,4-$(NO_2)_2C_6H_3{}^{18}OC_6H_5$ reacciona más lentamente que el éter no marcado con la amina secundaria piperidina (Sec. 35.12). ¿Cómo se justifica esto último?

(b) El efecto isotópico de la parte (a) se debilita a medida que se aumenta la concentración de piperidina. Explique con detalle esta observación. (*Indicación*: Vea el problema anterior.)

17. La velocidad de la reacción entre *p*-fluoronitrobenceno y el ion azida (N_3^-) es notoriamente afectada por la naturaleza del disolvente. Cómo puede explicar las velocidades relativas siguientes: en metanol, 1; en formamida, 5,6; en *N*-metilformamida, 15,7; en dimetilformamida, $2{,}4 \times 10^4$.

18. La sal de diazonio I seca se sometió a una descarga relámpago, y un espectrómetro de masas



I

especialmente adaptado registró el espectro de los productos a intervalos rápidos después de la descarga. Pasados unos 50 microsegundos aparecen simultáneamente las masas 28, 44 y 76. A medida que transcurrió el tiempo (unos 250 microsegundos), la masa 76 desapareció gradualmente, mientras que alcanzaba intensidad máxima una señal correspondiente a la masa 152.

(a) ¿A qué se deben los picos en 28, 44 y 76? ¿Qué sucede a medida que transcurre el tiempo y cuál es la sustancia de masa 152? (b) ¿Desde qué compuesto se preparó la sal de diazonio I?

19. Cuando se agrega una traza de KNH_2 a una solución de clorobenceno y trifenilmetiluro de potasio, $(C_6H_5)_3C^-K^+$, en amoniaco líquido, se produce una reacción veloz que da un producto de fórmula $C_{25}H_{20}$. ¿Cuál es el producto? ¿Cuál es el papel de KNH_2? ¿Por qué se le necesita?

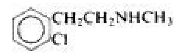
20. ¿Cómo se explica cada una de las observaciones siguientes?

(a) Cuando se trata *p*-yodotolueno con NaOH acuoso a 340 °C, se obtiene una mezcla de *p*-cresol (51 %) y *m*-cresol (49 %). A 250 °C, la reacción es, evidentemente, más lenta y sólo da *p*-cresol.

(b) Cuando se calienta ácido 4-nitro-2-aminobenzoico diazotado en alcohol *t*-butílico se obtiene dióxido de carbono, nitrógeno y una mezcla de éteres *m*- y *p*-nitrofenil *t*-butílicos.

(c) Al tratar ácido *o*-clorobenzoico con $NaNH_2/NH_3$ en presencia de acetonitrilo (CH_3CN), se obtiene *m*-$HOOCC_6H_4CH_2CN$ con un rendimiento del 70 %, y una mezcla 1:2 de ácido *o*- y *m*-aminobenzoicos con un rendimiento de 10-20 %.

21. Al tratar tanto II como III con $KN(C_2H_5)_2/HN(C_2H_5)_2$, se obtiene el mismo producto, de



II



III

fórmula $C_9H_{11}N$, con buen rendimiento. ¿Cuál es el producto? ¿Cómo se forma?

22. Se cree que una sustancia desconocida es alguna de las siguientes. Describa cómo procedería para descubrir cuál de las posibilidades corresponde realmente al compuesto desconocido. Donde sea posible, emplee ensayos químicos sencillos; donde sea necesario use métodos químicos más elaborados, como hidrogenación cuantitativa, degradación, etc. Utilice la tabla 23.1, sección 23.2, en caso necesario.

(a) $C_6H_5CH{=}CHBr$ (p.e. 221 °C), *o*-$C_6H_4Br_2$ (p.e. 221 °C), $BrCH_2(CH_2)_3CH_2Br$ (p.e. 224 °C)

(b) *o*-$CH_3C_6H_4Br$ (p.e. 182 °C), *m*-$CH_3C_6H_4Br$ (p.e. 184 °C), *p*-$CH_3C_6H_4Br$ (p.e. 185 °C)

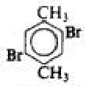
(c) *o*-$ClC_6H_4C_2H_5$ (p.e. 178 °C), $C_6H_5CH_2Cl$ (p.e. 179 °C), *o*-$C_6H_4Cl_2$ (p.e. 180 °C)

(d) $ClCH_2OH$ (p.e. 129 °C), 4-octino (p.e. 131 °C), alcohol isopentílico (p.e. 132 °C), C_6H_5Cl (p.e. 132 °C), etilciclohexano (p.e. 132 °C), 1-clorohexano (p.e. 134 °C)

(e)



(p.f. 73 °C)

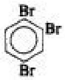


(p.f. 74 °C)

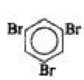


(p.f. 76 °C)

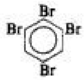
23. Durante el estudio de la *danza de los halógenos catalizada por bases*, Bunnett hizo las siguientes observaciones. Cuando se trata IV con C_6H_5NHK/NH_3, se isomeriza a V. Además, se encuentra VI, *m*- y *p*-dibromobenceno y IV no consumido. Un tratamiento análogo de VII da principalmente VIII, junto con IX, IV y V. Cuando se marca IV con bromo radiactivo en posición 1 y se hace reaccionar, se recupera IV con el trazador distribuido estadísticamente en las tres posiciones.



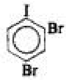
IV



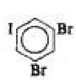
V



VI



VII



VIII



IX

(a) En un principio, Bunnett consideró un mecanismo que comprendía bencinos intermediarios. Indique cómo podrían explicarse las observaciones descritas con tal suposición.

(b) Cuando se isomeriza IV en presencia de un exceso de KI, no es posible recuperar yodobromobencenos. Por éste y otros motivos, Bunnett rechazó el mecanismo del bencino. Explíquelo.

(c) *Siempre* se recupera algo de IV no consumido después de su isomerización. Sin embargo, la reacción de V *sólo* da IV *si* desde un comienzo está presente una pequeña cantidad de VI. (Este es un efecto *real*; materiales muy purificados dan los mismos resultados.) En presencia de un poco de VI se forma la misma mezcla (aproximadamente 1 : 1) de IV y V, parta de IV o de V.

Sugiera un mecanismo completo para la danza de los halógenos catalizada por bases e indique cómo se explican todas las observaciones. (Puede ayudar el enfoque del problema de la manera siguiente: en primer lugar, comience con V y la base en presencia de VI y demuestre cómo se puede formar IV. Indique cómo se puede formar V de IV en condiciones iguales.

A continuación, comience *sólo* con IV y base e indique cómo se generan todos los productos (V, VI, *m*- y *p*-dibromobenceno), luego explique la distribución del bromo radiactivo.

Finalmente, la parte más difícil: ¿Por qué es necesario agregar VI para que V se isomerice, pero no para que se isomerice IV? (*Indicación*: Escriba ecuaciones para V análogas a las desarrolladas para IV y tenga presente el Problema 13.)

Carbaniones II

Síntesis malónica y acetoacética

30.1 Carbaniones en síntesis orgánica

Hemos mencionado la importancia que reviste para la síntesis orgánica la formación de enlaces carbono-carbono. Nos permite construir moléculas grandes con pequeñas. El carbono con carga negativa desarrolla una función fundamental en este proceso: dicho *carbono nucleofílico* ataca a otro que tiene un buen grupo saliente —como en halogenuros o sulfonatos de alquilo— o a un carbono carbonílico o acílico. Se genera un nuevo enlace entre carbonos por medio de una sustitución o adición nucleofílicas.

El carbono nucleófilo incluye dos tipos generales:

(a) Los grupos con carácter carbaniónico en compuestos organometálicos, que comúnmente se generan por reacción de un halogenuro orgánico con un metal: por ejemplo, los reactivos de Grignard y los organocúpricos; los derivados orgánicos de cinc, intermediarios en la reacción de Reformatzky.

(b) Los carbaniones más acabados que se generan por separación de hidrógenos α mediante una base, como sucede en las condensaciones aldólicas y de Claisen, y similares.

La diferencia entre estos dos tipos de carbonos es más de grado que de tipo. Hay interacción, cuyo grado depende del metal y del disolvente, incluso entre iones electropositivos, como sodio, potasio o litio, y el anión de compuestos carbonílicos. También estos intermediarios podrían denominarse compuestos organometálicos: el enlace es simplemente más iónico que en un reactivo de Grignard.

En este capítulo continuaremos nuestro estudio de la química de carbaniones, haciendo hincapié en el enlazamiento de grupos alquilo al carbono α de sustancias carbonílicas y de acilo. Por dos razones estas reacciones de *alquilación* deben su importancia a la naturaleza especial del grupo carbonílico: en primer lugar, el grupo carbonilo confiere acidez a los hidrógenos α, lo que permite la alquilación; en segundo lugar, los productos que resultan aún contienen el carbonilo, por lo que son muy reactivos; son intermediarios ideales para *continuar* la construcción de moléculas.

Sólo podemos tratar algunos de los numerosos métodos desarrollados para la alquilación: primero, dos clásicos de la síntesis orgánica, las *síntesis malónica* y *acetoacética*; segundo, algunos métodos más recientes. Al estudiar estos procesos, no sólo examinaremos más a fondo la manera de hacer moléculas nuevas con otras, sino que también veremos las múltiples maneras en que está implicada la química de los carbaniones.

30.2 Síntesis malónica de ácidos carboxílicos

Uno de los métodos más valiosos para preparar ácidos carboxílicos emplea el malonato de etilo (*éster malónico*) $CH_2(COOC_2H_5)_2$, y se denomina **síntesis malónica**. Esta síntesis depende de (a) la acidez considerable de los hidrógenos α del éster malónico y (b) de la gran facilidad con que se descarboxilan el ácido malónico y los ácidos malónicos sustituidos. (Veremos que esta combinación de propiedades es más que un accidente feliz y que puede relacionarse con una sola causa.)

Al igual que el éster acetoacético (Sec. 25.11), y por la misma razón, el ácido malónico contiene hidrógenos α que son particularmente ácidos: están ubicados α con respecto a *dos* grupos carbonílicos. Cuando se somete el éster malónico a la acción del etóxido de sodio en alcohol absoluto, por lo general se transforma en su sal: *éster sodiomalónico*.

$$\underset{\text{Acido más fuerte}}{H{-}CH(COOC_2H_5)_2} + Na^{+}\,{}^{-}OC_2H_5 \rightleftharpoons \underset{\text{Ester sodiomalónico}}{CH(COOC_2H_5)_2^{-}\,Na^{+}} + \underset{\text{Acido más débil}}{H{-}OC_2H_5}$$

La reacción de esta sal con un halogenuro de alquilo genera un éster malónico sustituido, un *alquilmalonato de etilo*, llamado a menudo *éster alquilmalónico*:

$$CH(COOC_2H_5)_2^{-}\,Na^{+} + R{-}X \longrightarrow \underset{\substack{\text{Alquilmalonato de etilo}\\ \text{Ester alquilmalónico}}}{R{-}CH(COOC_2H_5)_2} + Na^{+}X^{-}$$

Esta reacción comprende un ataque nucleofílico del carbanión sobre el halogenuro de alquilo, y los rendimientos son máximos con halogenuros primarios; menores con secundarios, e inservibles para los terciarios y de arilo.

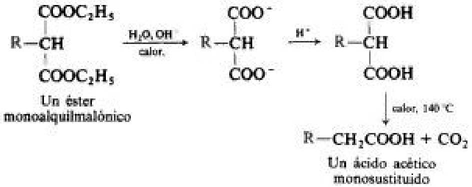
El éster alquilmalónico aún tiene un hidrógeno ionizable que puede convertirse en su sal con etóxido de sodio, que, a su vez, puede reaccionar con un halogenuro de alquilo, que pue-

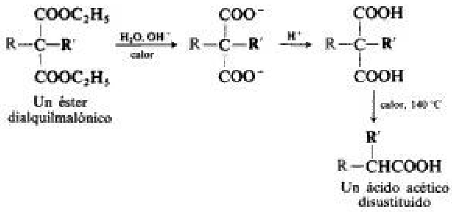
$$R{-}CH(COOC_2H_5)_2 + Na^{+}\,{}^{-}OC_2H_5 \rightleftharpoons R{-}C(COOC_2H_5)_2^{-}\,Na^{+} + C_2H_5OH$$

$$\xrightarrow{R'X} \underset{\text{Ester dialquilmalónico}}{R{-}C(R')(COOC_2H_5)_2} + Na^{+}X^{-}$$

de ser igual o distinto del que se utilizó primero para generar un éster dialquilmalónico.

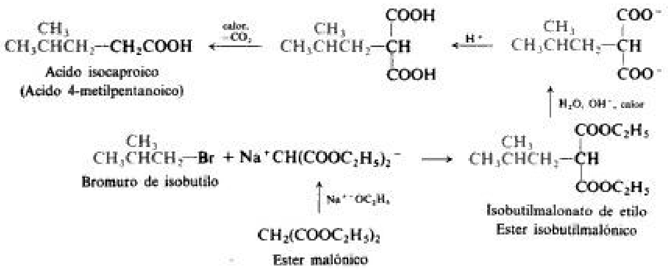
La acidez del éster malónico permite así preparar malonatos sustituidos que contienen uno o dos grupos alquilo. ¿Cómo puede emplearse uno de estos ésteres malónicos sustituidos para obtener ácidos carboxílicos? Al calentar ácido malónico a una temperatura algo superior a la de su fusión, se descarboxila con facilidad dando ácido acético; de forma similar, los ácidos malónicos sustituidos pierden dióxido de carbono para dar ácidos acéticos sustituidos. Los ésteres mono y dialquilmalónicos que hemos preparado se convierten con facilidad en ácidos monocarboxílicos por hidrólisis, acidulación y calor:



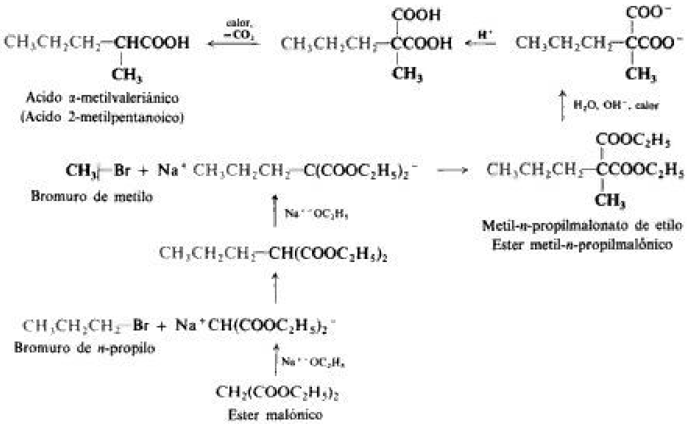


Una síntesis malónica produce un ácido acético en el que se ha reemplazado uno o dos hidrógenos por grupos alquilo.

Al planificar una síntesis malónica debemos elegir el, o los, halogenuro de alquilo apropiado para lo cual sólo debemos estudiar la estructura del ácido que necesitamos. Así, por ejemplo, puede considerarse que el ácido isocaproico, $(CH_3)_2CHCH_2COOH$, es un ácido acético en el que se ha reemplazado un hidrógeno por el grupo isobutilo. Debemos usar, bromuro de isobutilo como agente alquilante para preparar este ácido por medio de una síntesis malónica:

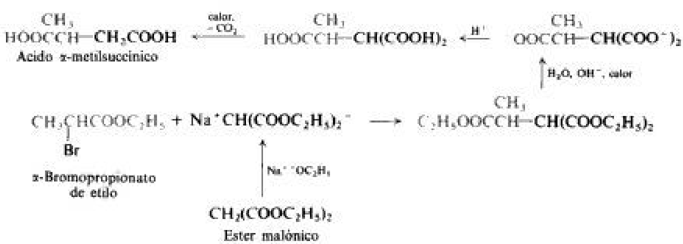


Un isómero del ácido isocaproico, el ácido α-metilvaleriánico, $CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)COOH$, puede considerarse como un ácido acético donde un hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo *n*-propilo y otro por un grupo metilo; por tanto debemos usar dos halogenuros de alquilo: bromuro de *n*-propilo y bromuro de metilo.



La síntesis malónica básica recién descrita se puede modificar. A menudo se pueden emplear ventajosamente: bases diferentes, como *t*-butóxido de potasio, por ejemplo; sulfonatos de alquilo, en vez de halogenuros; disolventes apróticos polares, como DMSO o DMF (Sec. 6.4).

También es posible utilizar otros compuestos halogenados en lugar de halogenuros simples: en particular, α-bromoésteres que son muy accesibles (¿por qué no pueden emplearse α-brom*ácidos*?), que generan ácidos succínicos sustituidos por síntesis malónica. Por ejemplo:



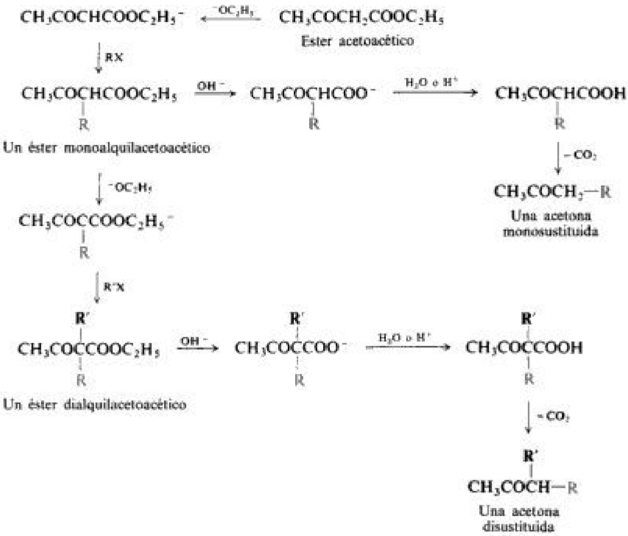
30.3 Síntesis acetoacética de cetonas

Uno de los métodos más valiosos para preparar cetonas utiliza el acetoacetato de etilo (*éster acetoacético*), $CH_3COCH_2COOC_2H_5$, y se conoce como **síntesis acetoacética de cetonas**. Esta síntesis se asemeja mucho a la malónica para ácidos carboxílicos.

El etóxido de sodio convierte al éster acetoacético en éster sodioacetoacético, que puede reaccionar con un halogenuro de alquilo para generar un éster alquilacetoacético (un alquilacetoacetato de etilo), $CH_3COCHRCOOC_2H_5$. Si se desea, puede repetirse la alquilación para obtener un éster dialquilacetoacético, $CH_3COCRR'COOC_2H_5$. Todas las alquilaciones se realizan en alcohol absoluto.

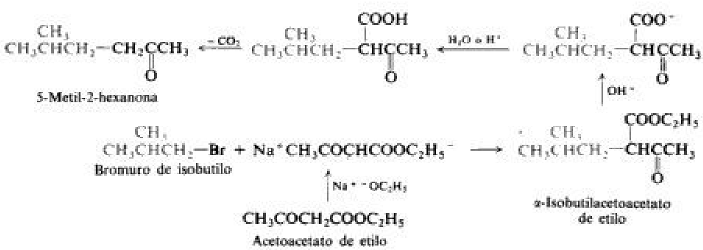
Estos ésteres mono o dialquilacetoacéticos dan los ácidos correspondientes, $CH_3COCHRCOOH$ o $CH_3COCRR'COOH$, al hidrolizarlos con álcali acuoso (o con ácido),

que se descarboxilan para dar cetonas, CH_3COCH_2R o $CH_3COCHRR'$. Esta pérdida de dióxido de carbono es aún más fácil que para el ácido malónico, pudiendo incluso suceder antes de la acidificación de la mezcla hidrolizada.

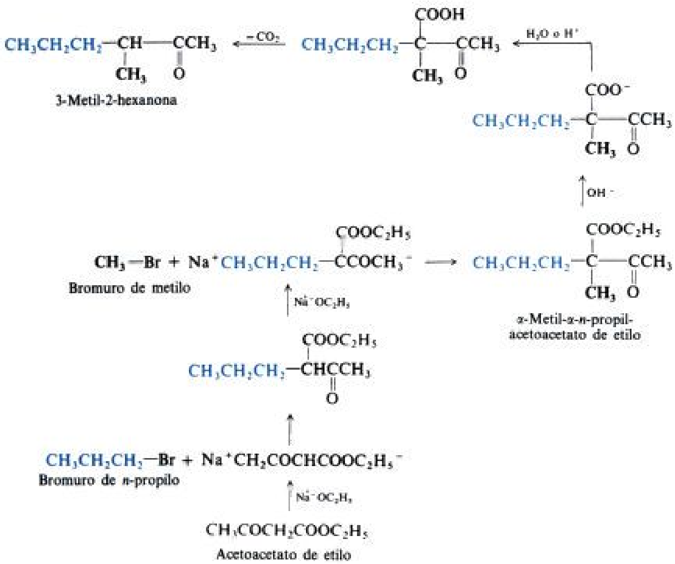


La síntesis acetoacética de cetonas da una molécula de acetona donde se ha reemplazado uno o dos hidrógenos por grupos alquilo.

Al planificar una síntesis acetoacética debemos elegir el, o los, halogenuro de alquilo adecuado, como hicimos para la síntesis malónica. Esto se logra mediante un simple estudio de la estructura de la cetona deseada. Por ejemplo, puede considerarse que la 5-metil-2-hexanona es una acetona donde se ha reemplazado un hidrógeno por un grupo isobutilo. Para preparar esta cetona por medio de una síntesis acetoacética, debemos usar bromuro de isobutilo como agente alquilante:



La cetona isómera 3-metil-2-hexanona puede considerarse como una acetona donde se ha sustituido un hidrógeno por un grupo *n*-propilo, y otro hidrógeno (sobre el mismo carbono), por un grupo metilo; por tanto, debemos emplear dos halogenuros de alquilo: los bromuros de *n*-propilo y de metilo.



Al igual que en el caso de la síntesis malónica, ésta también se puede modificar por medio de cambios en la base, el disolvente y el agente alquilante.

30.4 Descarboxilación de los ácidos β-cetónicos y malónicos

La síntesis acetoacética depende de (a) la acidez notable de los hidrógenos α de los β-cetoésteres, y (b) de la gran facilidad con que se descarboxilan los β-cetoácidos. Estas propiedades son exactamente análogas que las de la síntesis malónica.

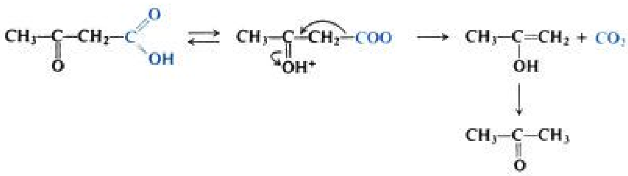
Sabemos que la mayor acidez de los hidrógenos α se debe a que el grupo cetónico permite acomodar la carga negativa del anión del éster acetoacético. En parte, también la facilidad de descarboxilación se debe *al mismo factor*. (También es el caso para la condensación de Claisen, que permite la obtención del éster acetoacético.)

La descarboxilación de los ácidos β-cetónicos comprende tanto al ácido libre como al ion carboxilato. La pérdida de dióxido de carbono por parte del anión genera el carbanión I, que se forma con mayor velocidad que el carbanión simple (R:$^-$) que se formaría a partir de un ion carboxilato sencillo (RCOO$^-$), debido a su mayor estabilidad. Evidentemente, es más estable porque puede acomodar la carga negativa en el grupo cetónico.



I

La descarboxilación del ácido acetoacético libre comprende la transferencia del hidrógeno ácido al grupo ceto, *antes de* (como se ilustra aquí) o *simultáneamente con* la pérdida de



dióxido de carbono. Conocemos la función de la protonación para reducir la basicidad del grupo saliente.

30.5 Alquilación directa e indirecta de ésteres y cetonas

Preparamos ácidos y cetonas α-sustituidas por medio de las síntesis malónica y acetoacética, respectivamente. ¿Por qué no realizamos *directamente* esta tarea? ¿Por qué no convertimos ácidos (o ésteres) y cetonas sencillas en sus carbaniones y luego los hacemos reaccionar con halogenuros de alquilo? Hay una serie de obstáculos: (a) autocondensación, como la condensación aldólica de cetonas, por ejemplo; (b) polialquilación, y (c) alquilación sobre *ambos* carbonos α o en el que no corresponde, para las cetonas no simétricas. Consideremos la autocondensación. Puede generarse un carbanión de una cetona sencilla, por ejemplo, pero el carbanión puede atacar al carbonilo de otra molécula de cetona en lugar de atacar a una molécula de halogenuro de alquilo. Lo que se necesita es una combinación base-disolvente que permita la conversión *veloz* y esencialmente *completa* de la cetona en el carbanión antes de que pueda producirse una autocondensación apreciable. Se han tomado medidas para resolver este problema, habiéndose desarrollado métodos para la alquilación directa de ácidos y cetonas, aunque de momento son de aplicabilidad limitada.

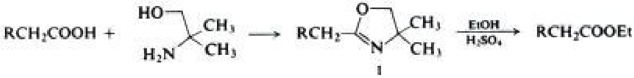
Se ha trabajado mucho en el desarrollo de alternativas a la alquilación directa. Se introduce otro grupo en forma temporal para lograr uno o más de los objetivos siguientes: aumentar la acidez de los hidrógenos α, evitar la autocondensación, y alquilación directa en una posición específica. Evidentemente, son casos típicos de este enfoque las síntesis malónica y acetoacética. En la síntesis acetoacética, por ejemplo, el grupo carbetoxi, —COOEt, refuerza la acidez de los hidrógenos α, pero sólo a los de un carbono α específico, de modo que la alquilación se verificará allí; luego, una vez completa, se elimina el grupo carbetoxi con facilidad mediante hidrólisis y descarboxilación.

En la biosíntesis de grasas (Sec. 41.6) se construyen ácidos carboxílicos de cadenas largas por medio de una serie de reacciones que son básicamente síntesis malónicas. A pesar de que en este caso los procesos son catalizados por enzimas, el sistema prefiere consumir dióxido de carbono para construir un malonilcompuesto, formar a continuación un nuevo enlace carbono-carbono y elimir.r finalmente el dióxido de carbono.

Para tener una idea de cómo tratar este tipo de problemas, veamos algunas de las otras alternativas a la alquilación directa.

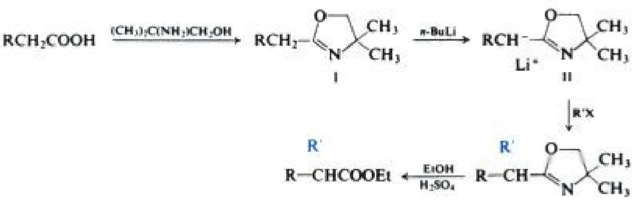
30.6 Síntesis de ácidos y ésteres por medio de las 2-oxazolinas

La reacción entre un ácido carboxílico y 2-amino-2-metil-1-propanol genera un compuesto heterocíclico denominado *2-oxazolina* (I). Se puede regenerar el ácido de esta sustancia por medio de una etanólisis, obteniéndose en forma de éster etílico.



2-Amino-2-metil-1 propanol   Una 2-alquil-4,4-dimetil-2-oxazolina

Utilizando este método para proteger el grupo carboxilo, A. I. Meyers (Universidad del Estado de Colorado) propuso recientemente una vía ordenada para obtener ácidos acéticos alquilados; o, por modificación, β-hidroxiésteres.



El tratamiento de la 2-oxazolina con la base fuerte *n*-butil-litio da el litio-derivado II, que es el alquilable como el éster sodiomalónico, e incluso es realquilable, si se desea, hasta un total de *dos* sustituyentes en el carbono α. La etanólisis de esta nueva 2-oxazolina genera el éster sustituido.

La síntesis depende de (a) la facilidad de formación e hidrólisis de las 2-oxazolinas; (b) el hecho de que los hidrógenos α retienen su acidez en la oxazolina (*¿por qué?*); y (c) la inercia del anillo 2-oxazolínico frente al derivado del litio. (El anillo también es inerte ante los reactivos de Grignard y puede usarse para proteger el grupo carboxilo en una gran variedad de síntesis.)

30.7 Síntesis organoboránica de ácidos y cetonas

La hidroboración de alquenos da alquilboranos que pueden convertirse en alcoholes por oxidación (Sec. 17.10). Sin embargo, la oxidación es sólo una de las muchas reacciones que pueden lograrse con alquilboranos. Desde el descubrimiento de la hidroboración en 1957, H. C. Brown y sus colaboradores (Sec. 17.11) han demostrado que los alquilboranos son, quizá, el tipo de reactivo orgánico más versátil que se conoce.

Los alquilboranos reaccionan con bromoacetona en presencia de una base para dar alquilcetonas, y con bromoacetato de etilo para generar alquilacetatos de etilo.

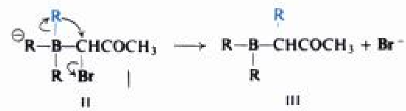
$$R_3B + \underset{\text{Bromoacetona}}{BrCH_2COCH_3} \xrightarrow{\text{base}} \underset{\text{Un alquilacetona}}{R{-}CH_2COCH_3}$$

$$R_3B + \underset{\text{Bromoacetato de etilo}}{BrCH_2COOEt} \xrightarrow{\text{base}} \underset{\text{Un alquilacetato de etilo}}{R{-}CH_2COOEt}$$

Se ha postulado el siguiente mecanismo, que se ilustra para la reacción con bromoacetona. La base arranca un protón (1), α tanto con respecto al carbonilo como al bromo, para generar el carbanión I; éste, por ser una base fuerte, se combina con el alquilborano ácido (de Lewis) para dar II (2). El intermediario II se transpone (3) con pérdida de un ion halogenuro para generar III, que finalmente sufre una protonólisis (esta vez, una reacción ácido-base de Lowry-Brønsted) para dar la cetona alquilada (4).

(1) $$\text{Base:} + CH_2BrCOCH_3 \rightleftarrows \underset{\text{I}}{^{-}CHBrCOCH_3} + \text{Base:H}$$

$$R_3B + \underset{\text{I}}{^{-}CHBrCOCH_3} \longrightarrow \underset{\text{II}}{R_3\overset{\ominus}{B}{:}CHBrCOCH_3}$$

(3) 

$$\text{(4)}\qquad \underset{\text{III}}{R_2B\overset{R}{-}CHCOCH_3} + \text{Base:H} \longrightarrow R\;CH_2COCH_3 + R_2B\text{:Base}$$

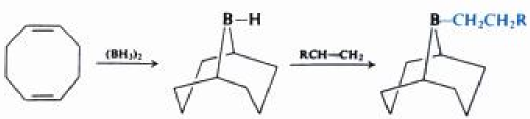
El paso clave es (3), en el que se forma un nuevo enlace carbono-carbono. El boro tiene una carga negativa en II, que le confiere movilidad a los grupos alquilo. Uno de estos es atraído por el carbono adyacente, que tiene un buen grupo saliente, por lo que migra hacia ese carbono con sus electrones, desplazando al apenas básico ion halogenuro.

Tenemos así tres reacciones ácido-base y un desplazamiento 1,2 de alquilo, todos tipos de reacciones bien conocidas. El paso (1) comprende la formación de un carbanión; el paso (3) es un ataque nucleofílico (S_N2) intramolecular de un grupo alquilo con carácter carbaniónico, y el paso (4) implica la unión de un protón a un carbanión o a una molécula similar a un carbanión.

La protólisis de alquilboranos es mucho más difícil que la de los reactivos de Grignard, por ejemplo. Evidentemente, el avance de la reacción (4) no es controlado por un equilibrio, sino por su velocidad: el protón no gana la base más fuerte, $R:^-$, sino el anión estabilizado por resonancia, $[RCHCOCH_3]^-$.

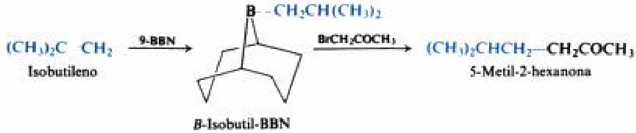
Como vía sintética, esta síntesis organoboránica es similar a las de los ésteres malónico y acetoacético. Este último proporciona una unidad de acetona, pero aquí es provista por la bromoacetona. En el caso de la síntesis malónica, el éster proporciona una unidad de ácido acético y aquí lo hace el éster bromoacético. El bromo cumple en estas síntesis la misma función que tenía el —COOEt: al aumentar la acidez de ciertos hidrógenos α, determina *el lugar* de la molécula donde ha de realizarse la reacción y se pierde fácilmente una vez cumplida su misión. A diferencia de la pérdida del —COOEt, la salida del —Br es parte integral del proceso de alquilación.

El logro de rendimientos elevados depende de la adecuada elección de los reactivos. Por lo general, la mejor base es el 2,6-di-*t*-butilfenóxido de potasio, muy voluminoso, y el mejor agente alquilante es el *B*-alquil-9-borabiciclo[3.3.1]nonano, o «*B*-alquil-9-BBN», que puede obtenerse por la hidroboración sucesiva de alquenos:



1,5-Ciclooctadieno — 9-Borabiciclo[3.3.1]nonano (9-BBN) *Como dímero* — *B*-Alquil-9-borabiciclo[3.3.1]nonano (*B*-Alquil-9-BBN)

La síntesis completa equivale a la conversión de alquenos en cetonas y ésteres. Por ejemplo:

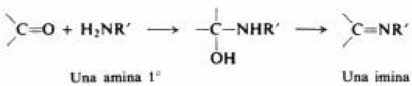




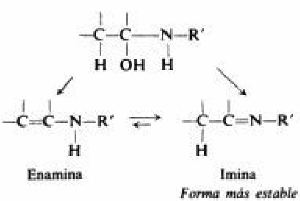
Aparte de la bromoacetona, pueden emplearse otras bromometilcetonas ($BrCH_2COR$) si se dispone de ellas. La bromación se realiza mejor con bromuro cúprico como reactivo, y en cetonas en las que R no contiene hidrógenos α que compitan con los del metilo: la acetofenona, por ejemplo, o la metil *t*-butil cetona.

30.8 Alquilación de compuestos carbonílicos con enaminas

Las aminas reaccionan con compuestos carbonílicos por medio de una adición nucleofílica. Si la amina es *primaria*, el producto de adición inicial sufre una deshidratación (compárese con Sec. 21.12) para formar un compuesto que contiene un doble enlace carbono-nitrógeno,



llamado *imina*. La eliminación sucede con esta orientación aunque la sustancia carbonílica contenga un hidrógeno α; es decir, el producto preferido es la imina, no la *enamina* (*eno* por

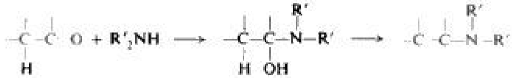


Tautomería imina-enamina

el doble enlace carbono-carbono, *amina* por el grupo amino). Si se llegara a formar inicialmente algo de enamina, se tautomeriza rápidamente a la forma imina más estable.

El sistema es estrictamente similar al cetoenólico (Secs. 11.10 y 25.4). El protón es ácido, por lo que se separa con relativa facilidad del anión híbrido. Puede retornar al carbono o al nitrógeno, pero si vuelve al carbono tiende a permanecer allí, puesto que el equilibrio favorece la formación del ácido más débil.

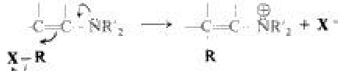
También una amina secundaria puede reaccionar con un compuesto carbonílico para dar el mismo tipo de producto inicial. Sin embargo, en este caso ya no quedan hidrógenos en el nitrógeno. Si ha de producirse una deshidratación, debe proceder en la otra dirección con formación de un doble enlace carbono-carbono: el producto es una enamina estable.



Una amina 2° Una enamina

En 1954, Gilbert Stork (Universidad de Columbia) desarrolló el uso de enaminas en la alquilación y acilación de aldehídos y cetonas. Desde entonces, las enaminas han sido estudiadas intensamente y utilizadas en síntesis de maneras muy diversas. Lo único que podemos hacer aquí es tratar de comprender algo el proceso químico de la aplicación de enaminas.

La utilidad de las enaminas se debe a que contienen un *carbono nucleófilo*. Los electrones responsables de este nucleofílico son los del par (formalmente) no compartido del nitrógeno, que están disponibles para el ataque nucleofílico mediante el carbono de la enamina. Así, en la alquilación:



Un ion iminio

El producto de la alquilación es un ion iminio que se hidroliza con facilidad para regenerar el grupo carbonilo; por tanto, el proceso completo es:



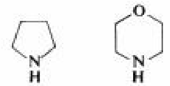
Cetona Enamina Ion iminio Cetona alquilada

(El nitrógeno en las enaminas también es nucleófilo, pero el ataque sobre él, que da iones *amon*io cuaternarios, es generalmente una reacción colateral no deseada. A menudo, los compuestos *N*-alquilados se convierten por calentamiento en los productos *C*-alquilados deseados.)

En las enaminas, el nitrógeno desempeña el mismo papel que en la química de las aminas aromáticas, lo que no es de sorprender, si reconocemos que las enaminas son en realidad *aminas vinílicas*. (Recuérdense las similitudes entre los halogenuros de vinilo y de arilo.) Así, por ejemplo, se dice que la bromación de anilina comprende un ataque electrofílico del bromo al anillo aromático, pero desde un

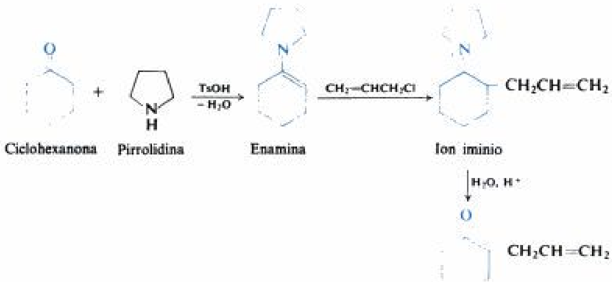
punto de vista opuesto e igualmente válido, implica un ataque nucleofílico de los carbonos anulares al bromo, en el que el nitrógeno proporciona los electrones.

Aminas secundarias de uso común son los compuestos heterocíclicos *pirrolidina* y *morfolina*:



Pirrolidina Morfolina

Se logran los mejores rendimientos con halogenuros reactivos, como los de bencilo y alilo, α-halo ésteres y α-halo cetonas. Por ejemplo:





PROBLEMAS

1. Desarrolle la síntesis de cada uno de los siguientes compuestos comenzando con éster malónico y otros reactivos que se necesiten:

(a) ácido *n*-caproico
(b) ácido isobutírico
(c) ácido β-metilbutírico
(d) ácido α,β-dimetilbutírico
(e) ácido 2-etilbutanoico
(f) ácido dibencilacético
(g) ácido α,β-dimetilsuccínico
(h) ácido glutárico
(i) ácido ciclobutanocarboxílico

2. Desarrolle la síntesis de cada uno de los siguientes compuestos comenzando con éster acetoacético y otros reactivos que se necesiten. Intente (j)-(m) a continuación del problema 11.

(a) etil metil cetona
(b) 3-etil-2-pentanona
(c) 3-etil-2-hexanona
(d) 5-metil-2-heptanona
(e) 3,6-dimetil-2-heptanona
(f) ácido 4-oxo-2-metilpentanoico
(g) ácido γ-hidroxi-*n*-valeriánico
(h) 3-metil-2-hexanol
(i) 2,5-dimetilheptano
(j) ácido β-metilcaproico
(k) ácido β-metilbutírico
(l) ácido metilsuccínico
(m) 2,5-hexanodiol

3. ¿Qué producto se puede obtener por hidrólisis con álcali diluido de la 2-carbetoxiciclopentanona (véase Problema 25.30, Sec. 25.11)? Sugiera un método para sintetizar 2-metilciclopentanona.

4. Escriba las estructuras de los compuestos A a J:

(a) 1,3-dibromopropano + 2 mol éster sodiomalónico $\longrightarrow$ A ($C_{17}H_{28}O_8$)
A + 2 mol etóxido de sodio, luego CH_2I_2 $\longrightarrow$ B ($C_{18}H_{28}O_8$)
B + OH^-, calor, luego H^+; luego calor $\longrightarrow$ C ($C_8H_{12}O_4$)

(b) bromuro de etileno + 2 mol éster sodiomalónico $\longrightarrow$ D ($C_{16}H_{26}O_8$)
D + 2 mol etóxido de sodio, luego 1 mol bromuro de etileno $\longrightarrow$ E ($C_{18}H_{28}O_8$)
E + OH^-, calor; luego H^+ luego calor $\longrightarrow$ F ($C_8H_{12}O_4$)

(c) 2 mol éster sodiomalónico + I_2 $\longrightarrow$ G ($C_{14}H_{22}O_8$) + 2NaI
G + OH^-; calor; luego H^+; luego calor $\longrightarrow$ H ($C_4H_6O_4$)

(d) D + 2 mol etóxido de sodio, luego I_2 $\longrightarrow$ I ($C_{16}H_{24}O_8$)
I + OH^-, calor; luego H^+; luego calor $\longrightarrow$ J ($C_6H_8O_4$)

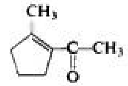
(e) Sugiera una posible síntesis para el ácido 1,3-ciclopentanodicarboxílico; para el ácido 1,2-ciclopentanodicarboxílico; para el ácido 1,1-ciclopentanodicarboxílico.

5. Escriba las estructuras de los compuestos K a O:

bromuro de alilo + Mg $\longrightarrow$ K (C_6H_{10})
K + HBr $\longrightarrow$ L ($C_6H_{12}Br_2$)
M + etóxido de sodio $\longrightarrow$ N ($C_{13}H_{22}O_4$)
N + OH^-, calor; luego H^+; luego calor $\longrightarrow$ O ($C_8H_{14}O_2$)

6. Cuando se calienta tricloroacetato de sodio con alquenos en solución de diglime se forman 1,1-diclorociclopropanos. ¿Cómo se explica este hecho?

7. (a) ¿Cómo podría sintetizarse 2,7-octanodiona? (*Indicación*: Véase Problema 30.2.) (b) En realidad, la cetona esperada sigue reaccionando para dar



¿Cómo sucede esta última reacción? ¿A qué clase general pertenece? (c) ¿Cómo podría sintetizarse 2,6-heptanodiona? ¿Qué sucedería con ésta si se la somete a las condiciones de (b)?

8. Desarrolle todos los pasos para una posible síntesis de los siguientes compuestos comenzando con ésteres sencillos:

(a) 1,2-ciclopentanodiona. (*Indicación*: Véase Problema 25.33, Sec. 25.12.)

(b) $CH_3CH_2CH_2COCOOC_2H_5$. (*Indicación*: Véase Problema 30.9.)

9. Desarrolle la síntesis de los siguientes hipnóticos (véase Sec. 24.23) comenzando con compuestos de fácil acceso:

(a) ácido 5,5-dietilbarbitúrico (Barbital, Veronal; acción prolongada)

(b) ácido 5-alil-5-(2-pentil)barbitúrico (Seconal; acción breve)

(c) ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (Amytal; acción intermedia)

10. (a) Compare las estructuras del ácido barbitúrico y del Veronal (ácido 5,5-dietilbarbitúrico). (b) Justifique la acidez apreciable ($K_a = 10^{-8}$) del Veronal.

11. El éster acetoacético se convierte en dos moles de acetato de sodio cuando se le trata con álcali *concentrado*. (a) Desarrolle todos los pasos del posible mecanismo de esta reacción. (*Indicación*: Véanse Secs. 25.11 y 7.25.) (b) Los ésteres acetoacéticos sustituidos también dan esta reacción. Desarrolle las etapas para una síntesis general de ácidos carboxílicos empleando éster acetoacético. (c) Desarrolle todos los pasos para sintetizar 2-hexanona con éster acetoacético. ¿Qué ácidos se forman como subproductos? Desarrolle un procedimiento para purificar la cetona deseada. (Recuerde que la alquilación se realiza en alcohol, que se forma NaBr, que se emplea base acuosa para la hidrólisis y que el alcohol etílico es un producto de la hidrólisis.)

12. (a) Sugiera un mecanismo para la degradación alcalina de β-dicetonas. Por ejemplo:



(b) Desde ciclohexanona y utilizando cualquier reactivo adicional que necesite, desarrolle todos los pasos para una posible síntesis del ácido 7-fenilheptanoico. (c) Del ácido pentadecanodioico, $HOOC(CH_2)_{13}COOH$.

13. Escriba las estructuras de los compuestos P hasta S:

heptanal (heptaldehído) + bromoacetato de etilo + Zn, luego H_2O $\longrightarrow$ P ($C_{11}H_{22}O_3$)

P + CrO_3 en ácido acético glacial $\longrightarrow$ Q ($C_{11}H_{20}O_3$)

Q + etóxido de sodio, luego cloruro de bencilo $\longrightarrow$ R ($C_{18}H_{26}O_3$)

R + OH^-, calor; luego H^+, tibio $\longrightarrow$ S ($C_{15}H_{22}O$)

Información útil: En la llamada reacción de *Reformatsky*, los compuestos de organocinc actúan como reactivos de Grignard (menos reactivos).

14. El tratamiento de 1,5-ciclooctadieno con diborano da un material T que se oxida con H_2O_2 alcalino, dando una mezcla de *cis*-1,5-ciclooctanodiol (72 %) y *cis*-1,4-ciclooctanodiol (28 %). Si se calienta T en solución de THF a reflujo durante una hora (o si simplemente se destila), se obtiene un sólido blanco cristaliano, U, que se puede oxidar a *cis*-1,5-ciclooctanodiol, 99 % puro.

(a) ¿Qué es T? (b) ¿Qué es U? Explique la conversión de T en U.

15. Al ser tratado con KOH concentrado, el 2,6-diclorobenzaldehido se convierte en 1,3-diclorobenceno y formiato de potasio. La cinética indica que el aldehido y dos moles de ion hidróxido se encuentran en equilibrio con un intermediario reactivo, que pasa (finalmente) a producto. (a) Desarrolle un mecanismo que concuerde con estas observaciones. (*Indicación*: Véase Sec. 21.14.) (b) ¿Cómo se explica el comportamiento tan diferente de este aldehido en comparación con la mayoría de los aldehídos aromáticos, cuando son sometidos a condiciones similares?

16. Escriba fórmulas estructurales para los compuestos V y W, e indique exactamente cómo se forman:
γ-butirolactona + CH_3ONa ⟶ V ($C_8H_{10}O_3$)
V + HCl concentrado ⟶ W ($C_7H_{12}OCl_2$)
W + NaOH ac. ⟶ diciclopropil cetona

17. La estructura del *nerolidol*, $C_{15}H_{26}O$, un terpeno que se encuentra en el aceite de neroli, fue establecida por medio de la síntesis siguiente:
cloruro de geranilo (RCl) + éster sodioacetoacético ⟶ X ($RC_6H_9O_3$)
X + $Ba(OH)_2$, luego H^+, tibio ⟶ Y (RC_3H_5O)
Y + NaC≡CH, luego H_2O ⟶ Z (RC_5H_7O)
Z $\xrightarrow{\text{reducción}}$ AA (RC_5H_9O), nerolidol

(a) Dé la estructura del nerolidol, usando R para el grupo geranilo.
(b) ¿Cuál es la estructura completa del nerolidol? (*Indicación*: Véase Cap. 18, Problema, 26.)

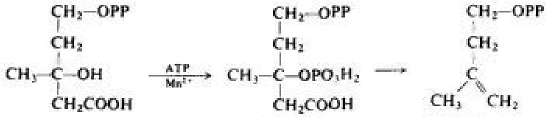
18. La estructura de la *mentona*, $C_{10}H_{18}O$, un terpeno que se encuentra en el aceite de menta, fue establecida originalmente con la síntesis siguiente:
β-metilpimelato de etilo + etóxido de sodio, luego H_2O ⟶ BB ($C_{10}H_{16}O_3$)
BB + etóxido de sodio, luego yoduro de isopropilo ⟶ CC ($C_{13}H_{22}O_3$)
CC + OH^-, calor; luego H^+; luego calor ⟶ mentona

(a) ¿Qué estructuras concuerdan con esta síntesis? (b) Basándose en la regla isoprénica (Sec. 10.31), ¿cuál es la estructura más probable? (c) La reducción energética de la mentona da *p*-mentano, 4-isopropil-1-metilciclohexano. ¿Cuál o cuáles estructuras son, ahora, las más probables para la mentona?

19. La estructura del *ácido canforónico* (un producto de la degradación del terpeno alcanfor) fue establecida por la síntesis siguiente:
éster sodioacetoacético + CH_3I ⟶ DD $\xrightarrow{NaOC_2H_5}$ $\xrightarrow{CH_3I}$ EE ($C_8H_{14}O_3$)
EE + bromoacetato de etilo + Zn, luego H_2O ⟶ FF ($C_{12}H_{22}O_5$)
FF + PCl_5, luego KCN ⟶ GG ($C_{13}H_{21}O_4N$)
GG + H_2O, H^+, calor ⟶ ácido canforónico ($C_9H_{14}O_6$)
¿Cuál es la estructura del ácido canforónico?

20. Dos de los productos de la oxidación del terpeno α-terpineol son *ácido terébico* y *ácido terpenílico*. Sus estructuras fueron establecidas por medio de la siguiente síntesis:
cloroacetato de etilo + éster sodioacetoacético ⟶ HH ($C_{10}H_{16}O_5$)
HH + 1 mol CH_3MgI, luego H_2O ⟶ II ($C_{11}H_{20}O_5$)
II + OH^-, H_2O, calor, luego H^+ ⟶ [JJ ($C_7H_{12}O_5$)] ⟶ ácido terébico ($C_7H_{10}O_4$)
HH + etóxido de sodio, luego cloroacetato de etilo ⟶ KK ($C_{14}H_{22}O_7$)
KK + OH^-, luego H^+, calor suave ⟶ LL ($C_7H_{10}O_5$)
LL + alcohol etílico, H^+ ⟶ MM ($C_{11}H_{18}O_5$)
MM + 1 mol CH_3MgI, luego H_2O ⟶ NN ($C_{12}H_{22}O_5$)
NN + OH^-, H_2O, calor, luego H^+ ⟶ [OO ($C_8H_{14}O_5$)] ⟶ ácido terpenílico ($C_8H_{12}O_4$)
¿Cuál es la estructura del ácido terébico? ¿Cuál la del ácido terpenílico?

21. El pirofosfato de isopentenilo, el precursor de las unidades isoprénicas en la naturaleza (Sec. 10.31 y Problema 24 del mismo capítulo), se forma enzimáticamente del *ácido mevalónico* mediante la acción del ATP (trifosfato de adenosina) y del ion Mn^{2+}.



5-Pirofosfato del ácido mevalónico — 5-Pirofosfato 3-fosfato del ácido mevalónico — Pirofosfato de isopentenilo

Se cree que la función del ATP es fosforilar el pirofosfato del ácido mevalónico en la posición 3.

¿Qué sucede exactamente en la última etapa de esta conversión? ¿Por qué debe ser más fácil esta reacción para el 3-fosfato que para el 3-hidroxicompuesto?

Compuestos carbonílicos α, β-no saturados

Adición conjugada

31.1 Estructura y propiedades

Un compuesto que contiene un doble enlace carbono-carbono y un doble enlace carbono-oxígeno tiene por lo general propiedades que son características de ambos grupos funcionales. Un éster o una cetona no saturados sufren la adición electrofílica de ácidos y halógenos en el doble enlace carbono-carbono y también hidrogenación, hidroxilación y degradación: en el grupo carbonilo, en cambio, se produce la sustitución nucleofílica típica de un éster o la adición nucleofílica característica de una cetona.

En los compuestos carbonílicos α,β-no saturados, los dobles enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno se encuentran separados entre sí por un solo enlace simple carbono-carbono, es decir, dichas uniones se encuentran *conjugadas*. A causa de esta conjugación, estas sustancias no sólo presentan las propiedades de las funciones individuales, sino también

$$-\overset{\beta}{C}\;\;\overset{\alpha}{C}-C\;\;O$$

Compuesto carbonílico α,β-no saturado
Sistema conjugado

otras. En este capítulo centraremos la atención en los compuestos α,β-no saturados y en las reacciones especiales características del sistema conjugado.

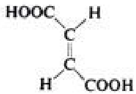
Tabla 31.1 COMPUESTOS CARBONILICOS α,β-NO SATURADOS

Nombre	Fórmula	P.f., °C	P.e., °C
Acroleína	$CH_2=CHCHO$	− 88	52
Crotonaldehído	$CH_3CH=CHCHO$	− 69	104
Cinamaldehído	$C_6H_5CH=CHCHO$	− 7	254
Oxido de mesitilo	$(CH_3)_2C=CHCOCH_3$	42	131
Benzalacetona	$C_6H_5CH=CHCOCH_3$	42	261
Dibenzalacetona	$C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5$	113	
Benzalacetofenona (Chalcona)	$C_6H_5CH=CHCOC_6H_5$	62	348
Dipnona	$C_6H_5C(CH_3)=CHCOC_6H_5$		150–5[1]
Acido acrílico	$CH_2=CHCOOH$	12	142
Acido crotónico	*trans*-$CH_3CH=CHCOOH$	72	189
Acido isocrotónico	*cis*-$CH_3CH=CHCOOH$	16	172*d*
Acido metacrílico	$CH_2=C(CH_3)COOH$	16	162
Acido sórbico	$CH_3CH=CHCH=CHCOOH$	134	
Acido cinámico	*trans*-$C_6H_5CH=CHCOOH$	137	300
Acido maleico	*cis*-$HOOCCH=CHCOOH$	130.5	
Acido fumárico	*trans*-$HOOCCH=CHCOOH$	302	
Anhídrido maleico		60	202
Acrilato de metilo	$CH_2=CHCOOCH_3$		80
Metacrilato de metilo	$CH_2=C(CH_3)COOCH_3$		101
Cinamato de etilo	$C_6H_5CH=CHCOOC_2H_5$	12	271
Acrilonitrilo	$CH_2=CH-C\equiv N$	− 82	79

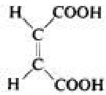
La tabla 31.1 presenta algunos de estos compuestos. Muchos de ellos tienen nombres comunes que el lector debe esperar que encontrará. Por ejemplo:

$CH_2{=}CH{-}CHO$	$CH_2{=}CH{-}COOH$	$CH_2{=}CH{-}C{\equiv}N$	$CH_2{=}\overset{CH_3}{\overset{\vert}{C}}{-}COOH$
Acroleína Propenal	Acido acrílico Acido propenoico	Acrilonitrilo Propenonitrilo	Acido metacrílico Acido 2-metilpropenoico

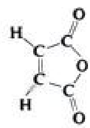
$CH_3CH{=}CHCHO$	$C_6H_5CH{=}CHCHO$	$C_6H_5CH{=}CH\underset{\underset{O}{\Vert}}{C}CH_3$	$CH_3\overset{CH_3}{\overset{\vert}{C}}{=}CH\underset{\underset{O}{\Vert}}{C}CH_3$
Crotonaldehído 2-Butenal	Cinamaldehído 3-Fenilpropenal	Benzalacetona 4-Fenil-3-buten-2-ona	Oxido de mesitilo 4-Metil- 3-penten-2-ona



Acido fumárico
Acido *trans*-butenodioico



Acido maleico
Acido *cis*-butenodioico



Anhidrido maleico
Anhidrido *cis*-butenodioico

31.2 Preparación

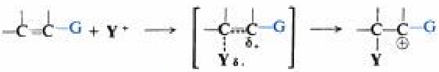
Hay varios métodos generales para obtener compuestos de este tipo: la **condensación aldólica** para preparar aldehidos y cetonas no saturados; la **deshidrohalogenación de ácidos α-halogenados** y la **condensación de Perkin** para sintetizar ácidos no saturados. Aparte de éstos, se conocen métodos que sólo son útiles para obtener compuestos únicos.

Todos estos procesos emplean una química ya conocida: la química fundamental de alquenos y compuestos carbonílicos.

31.3 Interacción de grupos funcionales

En la adición electrofílica vimos que un sustituyente que libera electrones activa un doble enlace carbono-carbono, mientras que uno que los atrae, lo desactiva (Sec. 8.12). El doble enlace carbono-carbono sirve de fuente de electrones para el reactivo electrofílico, y la disponibilidad de sus electrones depende de los grupos que tiene unidos. Dicho de otra forma, un sustituyente que libera electrones, estabiliza el estado de transición que conduce al carbocatión inicial mediante dispersión de la carga positiva en desarrollo: un sustituyente que atrae electrones desestabiliza el estado de transición, porque intensifica la carga positiva.

Adición electrofílica



G *libera electrones: activa*
G *atrae electrones: desactiva*

Los grupos C=O, —COOH, —COOR y —CN atraen fuertemente a los electrones, por lo que se espera que desactiven un doble enlace entre carbonos para la adición electrofílica, y eso es lo que sucede: cetonas, ácidos, ésteres y nitrilos α,β-no saturados son en general menos reactivos que los alquenos simples ante reactivos como el bromo y los halogenuros de hidrógeno.

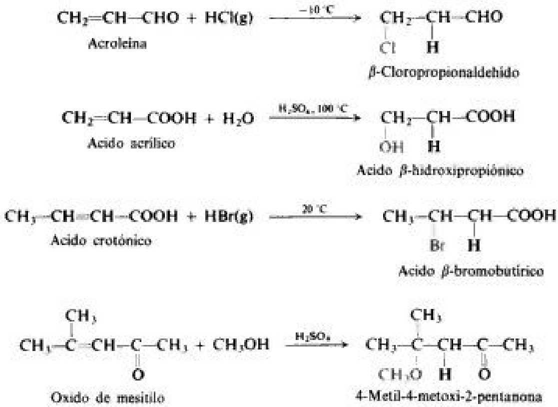
Sin embargo, esta poderosa atracción de electrones que desactiva la unión doble entre carbonos, *activa* simultáneamente ante reactivos que son electrónicamente ricos, de lo que resulta que el doble enlace carbono-carbono de un ácido, éster, nitrilo o cetona α,β-no saturada es susceptible al ataque nucleófilo, dando un conjunto de reacciones no comunes para alquenos simples: la **adición nucleofílica**. Veremos (Sec. 31.5) que esta reactividad hacia nucleófilos no se debe a un simple efecto inductivo de estos sustituyentes, sino principalmente a su *conjugación con* el doble enlace carbono-carbono.

31.4 Adición electrofílica

La presencia del grupo carbonílico no sólo disminuye la **reactividad** del doble enlace carbono-carbono en la adición electrofílica, sino que también controla la **orientación** de esta adición.

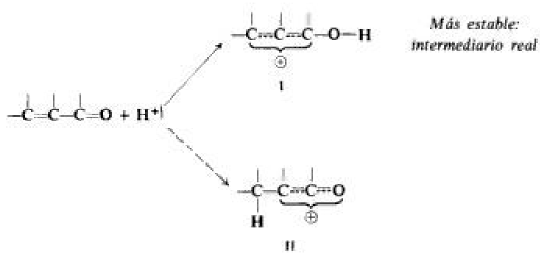
En general se observa que la adición de un reactivo no simétrico a un compuesto

carbonílico α,β-no saturado procede de manera que el hidrógeno se une al carbono α y el grupo negativo al carbono β. Por ejemplo:



La adición electrofílica a alquenos simples procede de modo que se forma el carbocatión intermediario más estable. También la adición a compuestos carbonílicos α,β-no saturados concuerda con este principio. Sin embargo, para ver si es así, se hace necesario considerar el sistema conjugado como un todo. Como en el caso de dienos conjugados (Sec. 10.26), se prefiere la adición en el *extremo* del sistema conjugado, puesto que produce un carbocatión estabilizado por resonancia (paso 1). La adición de un protón por el lado del oxígeno carbonílico generaría el carbocatión I, mientras que la adición en el carbono β daría el carbocatión II.

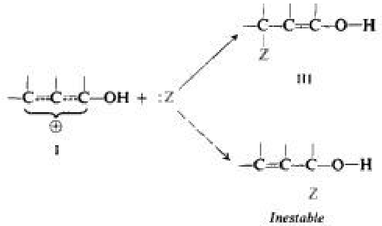
(1)



De los dos, el más estable es I, puesto que la carga positiva sólo se encuentra sobre átomos de carbono, en lugar de hallarse parcialmente sobre el fuertemente electronegativo átomo de oxígeno.

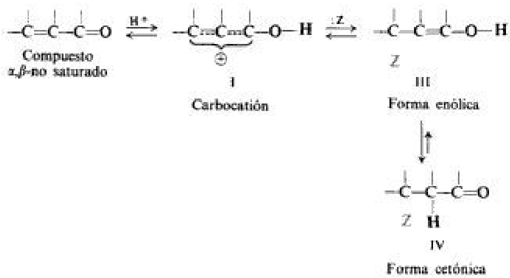
En el segundo paso de la adición, un ion negativo, o una molécula básica, se une al carbono carbonílico o al carbono β del ion híbrido I.

(2)



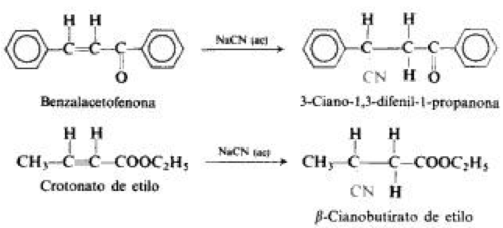
Se forma realmente

De las dos posibilidades, sólo la adición al carbono β da un producto estable (III), que es la forma enólica del compuesto carbonílico saturado. Entonces la forma enólica se tautomeriza a la forma cetónica para dar el producto observado (IV).

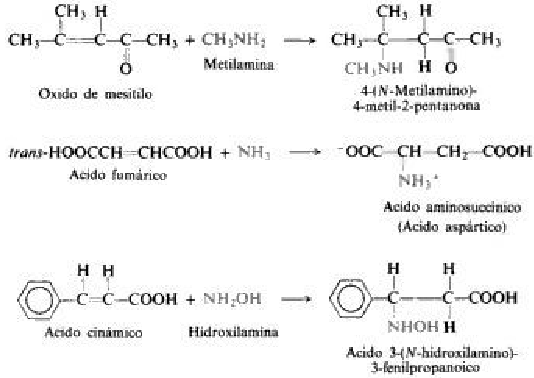


31.5 Adición nucleofílica

El cianuro de sodio acuoso convierte a los compuestos carbonílicos α,β-no saturados en sustancias β-ciano-carbonílicas. La reacción representa la adición de los elementos de HCN al doble enlace carbono-carbono. Por ejemplo:



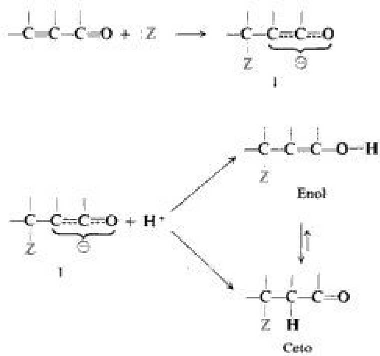
El amoniaco o algunos de sus derivados (aminas, hidroxilamina, fenilhidrazina, etc.) también se adicionan a compuestos carbonílicos α,β-no saturados para generar sustancias β-aminocarbonílicas. Por ejemplo:



Se cree que estas reacciones se realizan por el mecanismo siguiente:

(1)

(2)

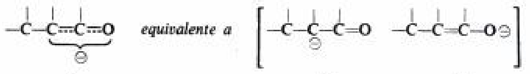


El reactivo nucleófilo se adiciona al doble enlace entre carbonos (paso 1) para generar el anión híbrido I, que entonces acepta un protón del disolvente (paso 2) para dar el producto final. Este protón puede unirse al carbono α o al oxígeno, dando la forma cetónica o la enólica del producto. En ambos casos resulta finalmente la misma mezcla en equilibrio, que consiste principalmente en la forma cetónica.

En los ejemplos anteriores, el agente nucleofílico, :Z, es el anión :CN^- muy básico, o una base neutra como amoniaco y sus derivados :NH_2—G. Estos son los mismos reactivos que se adicionan al carbonilo de aldehídos y cetonas simples. (De hecho, es raro que los

reactivos nucleófilos se adicionen al doble enlace carbono-carbono de *aldehídos* α,β-no saturados, sino que lo hacen al muy reactivo carbonilo.)

Estos reactivos nucleófilos se agregan al sistema conjugado para generar el anión intermediario más estable, que es I, un híbrido de II y III.



I II III

Como es usual, la adición inicial ocurre en un extremo del sistema conjugado, y en este caso al extremo (carbono β) *que permite al oxígeno electronegativo acomodar la carga negativa.*

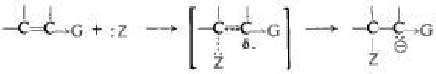
La tendencia de los compuestos carbonílicos α,β-no saturados a la adición nucleofílica no se debe, entonces, simplemente a la capacidad de atraer electrones que tiene el grupo carbonílico, sino a la existencia del sistema conjugado que permite la formación del anión I estabilizado por resonancia. La importancia de aldehídos, cetonas, ácidos, ésteres y nitrilos α,β-no saturados en síntesis se debe a que estas sustancias proporcionan el sistema conjugado.

31.6 Comparación de la adición nucleofílica y la electrofílica

Como se puede ver, la adición nucleofílica es muy semejante a la electrofílica: (a) procede en dos etapas; (b) la primera, y la que controla, es la formación de un ion intermediario; (c) tanto la orientación de la adición como la reactividad son determinadas por la estabilidad del ion intermediario o, más exactamente, por la estabilidad del estado de transición que conduce a su formación; (d) esta estabilidad depende de la dispersión de la carga.

La diferencia entre las adiciones nucleofílica y electrofílica se encuentra, desde luego, en las cargas opuestas de los iones intermediarios: negativa en la primera, positiva en la segunda. Como resultado, los efectos de los sustituyentes son exactamente opuestos: donde un grupo que atrae electrones desactiva un doble enlace carbono-carbono para la adición electrofílica, lo activa para la nucleofílica. Dicho grupo estabiliza el estado de transición que conduce a la formación de un anión intermediario en una adición nucleofílica, ayudando a dispersar la carga negativa en desarrollo.

Adición nucleofílica



G *atrae electrones: activa*

La adición a un compuesto carbonílico α,β-no saturado se comprende mejor en función de un ataque sobre todo el sistema conjugado. Para que resulte el ion intermediario más estable, debe producirse este ataque en uno de los extremos de dicho sistema. Un reactivo nucleofílico ataca en el carbono β para formar un ion cuya carga negativa se acomoda parcialmente en el átomo de oxígeno, electronegativo. En cambio, un reactivo electrófilo ataca al oxígeno para generar un carbocatión, cuya carga positiva es acomodada por un carbono.



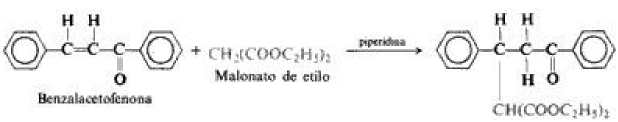
Ataque electrofílico



Ataque nucleofílico

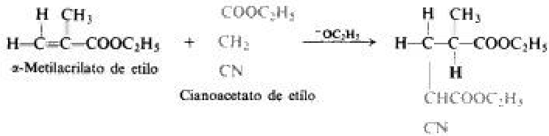
31.7 La adición de Michael

En síntesis es de especial importancia la adición nucleofílica de carbaniones a compuestos carbonílicos α,β-no saturados, que se conoce como **adición de Michael.** Al igual que para las reacciones carbaniónicas estudiadas en el capítulo 30, hay aquí formación de enlaces entre átomos de carbono. Por ejemplo:



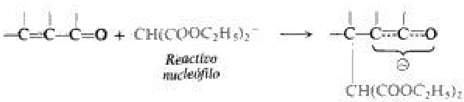






Se cree que la adición de Michael procede por el mecanismo siguiente (ilustrado para éster malónico):

(1) $$\text{H—CH(COOC}_2\text{H}_5)_2 + \text{:Base} \longrightarrow \text{H:Base}^+ + \text{CH(COOC}_2\text{H}_5)_2^-$$

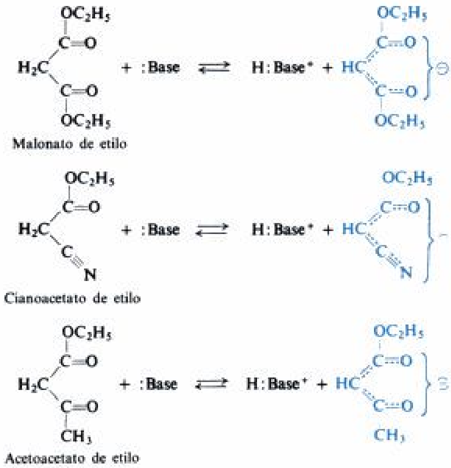
(2) 

(3) 

La función de la base es separar un protón del éster malónico (paso 1) para generar un carbanión que, actuando como reactivo nucleófilo, ataca entonces al sistema conjugado de la manera usual (paso 2).

El compuesto del que se genera el carbanión debe ser en general una sustancia razonablemente ácida, de modo que pueda obtenerse una concentración apreciable del ion. Dicho compuesto suele ser uno que contiene un grupo $—CH_2—$ o $—CH—$ entre otros dos que son capaces de atraer electrones y que pueden ayudar a acomodar la carga negativa del

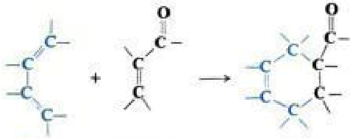
anión. En vez del malonato de etilo, pueden emplearse compuestos como cianocetato de etilo o acetoacetato de etilo.



El amoniaco y las aminas primarias y secundarias son catalizadores especialmente poderosos para la adición de Michael. Parece que desempeñan un papel específico en esta reacción: no sólo para separar un protón del reactivo para generar un carbanión, sino también para reaccionar con el grupo carbonilo del sustrato con formación de una imina o un ion iminio intermediario (Sec. 30.8), particularmente reactivos frente a una sustitución nucleofílica.

31.8 La reacción de Diels-Alder

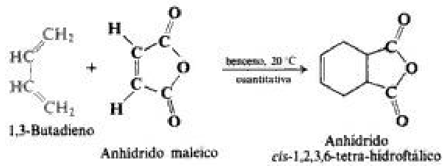
Los compuestos carbonílicos α,β-no saturados dan una reacción muy útil con dienos conjugados, conocida como **reacción de Diels-Alder**. Se trata de una reacción de adición,

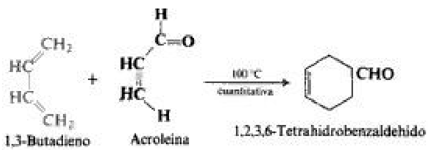


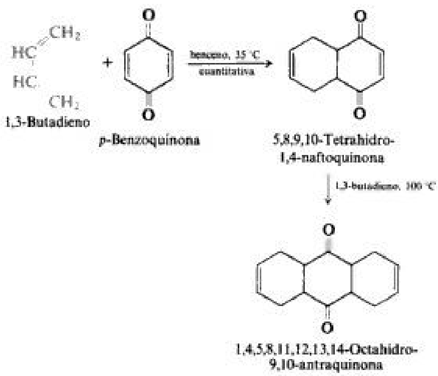
Dieno — Dienófilo (Griego: amante de dienos) — Aducto *Anillo de seis átomos*

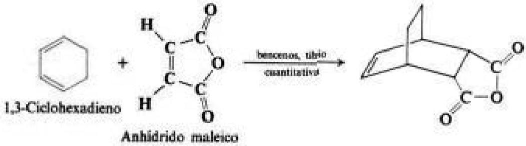
donde los C-1 y C-4 del sistema diénico conjugado quedan unidos a los carbonos doblemente enlazados del compuesto carbonílico no saturado para formar un anillo de seis átomos. Es casi seguro que esté involucrado un mecanismo concertado de una sola etapa; ambos enlaces carbono-carbono nuevos se forman parcialmente en el mismo estado de transición, aunque no necesariamente en el mismo grado. La reacción de Diels-Alder es el ejemplo más importante de la *cicloadición*, que se tratará más ampliamente en la sección 33.9. Puesto que la reacción comprende un sistema de cuatro electrones π (el dieno) y uno de dos electrones π (el dienófilo), se conoce como cicloadición [4 + 2].

No sólo es útil esta reacción porque se genera un anillo, sino también porque se realiza con facilidad con una gran variedad de reactivos. El proceso es favorecido por sustituyentes que atraen electrones en el dienófilo, pero pueden reaccionar incluso alquenos simples. A menudo, la reacción procede con evolución de calor simplemente mezclando los reactivos. Algunos ejemplos de la reacción de Diels-Alder son:



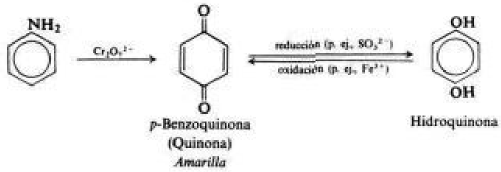






31.9 Quinonas

Un tipo muy especial de cetonas α,β-no saturadas recibe el nombre de **quinonas**: son dicetonas cíclicas de estructura tal que se pueden convertir por reducción en hidroquinonas, fenoles con dos grupos —OH. Por ejemplo:



Las quinonas son coloreadas debido a su fuerte conjugación; *p*-benzoquinona, por ejemplo, es amarilla.

También a causa de su fuerte conjugación, se hallan energéticamente casi balanceadas con sus hidroquinonas correspondientes: su fácil interconversión proporciona un sistema redox muy conveniente que ha sido muy estudiado. Muchas de las propiedades de quinonas resultan de su tendencia a formar el sistema hidroquinónico aromático.

Se han aislado quinonas —algunas relacionadas con sistemas aromáticos más complejos (Cap. 34)— de fuentes biológicas (mohos, hongos, vegetales superiores). En muchos casos parece que participan en ciclos de oxidación-reducción que son esenciales para el organismo vivo.

PROBLEMAS

1. Desarrolle todos los pasos para una posible síntesis de laboratorio de cada uno de los compuestos carbonílicos no saturados incluidos en la tabla 31.1 (Sec. 31.1) empleando cualquier compuesto monofuncional de fácil adquisición: alcoholes, aldehídos, cetonas, ácidos, ésteres e hidrocarburos simples.

2. Escriba las estructuras de los compuestos orgánicos que resulten de la reacción de benzalacetona, $C_6H_5CH{=}CHCOCH_3$, con cada uno de los reactivos siguientes:

(a) H_2, Ni
(b) 9-BBN, luego $HOCH_2CH_2NH_2$
(c) NaOI
(d) O_3, luego Zn, H_2O
(e) Br_2
(f) HCl
(g) HBr
(h) H_2O, H^+
(i) CH_3OH, H^+
(j) NaCN (ac)
(k) CH_3NH_2
(l) anilina
(m) NH_3
(n) NH_2OH
(o) benzaldehído, base
(p) malonato de etilo, base
(q) cianoacetato de etilo, base
(r) metilmalonato de etilo, base
(s) acetoacetato de etilo, base
(t) 1,3-butadieno
(u) 1,3-ciclohexadieno
(v) 1,3-ciclopentadieno

3. Los siguientes pares de reactivos sufren adición de Michael en presencia de base. Escriba las estructuras de los productos.

(a) benzalacetofenona + cianoacetato de etilo
(b) cinamato de etilo + cianoacetato de etilo

(c) fumarato de etilo + malonato de etilo
(d) acetilendicarboxilato de etilo + malonato de etilo
(e) óxido de mesitilo + malonato de etilo
(f) óxido de mesitilo + acetoacetato de etilo
(g) crotonato de etilo + metilmalonato de etilo
(h) formaldehído + 2 moles malonato de etilo
(i) acetaldehído + 2 moles acetoacetato de etilo
(j) acrilato de metilo + nitrometano
(k) 2 moles crotonato de etilo + nitrometano
(l) 3 moles acrilonitrilo + nitrometano
(m) 1 mol acrilonitrilo + $CHCl_3$

4. Escriba las estructuras de los compuestos que resulten de la hidrólisis y descarboxilación de los productos obtenidos en el problema 3, partes (a) a (i).

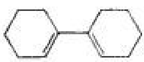
5. Según sean las condiciones de reacción, puede lograrse que la dibenzalacetona y el malonato de etilo den uno de los tres productos indicados, por adición de Michael.

dibenzalacetona + 2 mol malonato de etilo ⟶ A (sin insaturación)
dibenzalacetona + 1 mol malonato de etilo ⟶ B (un doble enlace carbono-carbono)
dibenzalacetona + 1 mol malonato de etilo ⟶ C (sin insaturación)

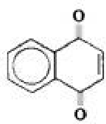
¿Qué son A, B y C?

6. Escriba la estructura del producto de la reacción Diels-Alder para:

(a) anhídrido maleico e isopreno
(b) anhídrido maleico y 1,1'-biciclohexenilo (I)
(c) anhídrido maleico y 1-vinil-1-ciclohexeno
(d) 1,3-butadieno y metil vinil cetona
(e) 1,3-butadieno y crotonaldehído
(f) 2 moles 1,3-butadieno y dibenzalacetona
(g) 1,3-butadieno y β-nitroestireno ($C_6H_5CH{=}CHNO_2$)
(h) 1,3-butadieno y 1,4-naftoquinona (II)
(i) *p*-benzoquinona y 1,3-ciclohexadieno
(j) *p*-benzoquinona y 1,1'-biciclohexenilo (I)
(k) *p*-benzoquinona y 2 moles 1,3-ciclohexadieno
(l) *p*-benzoquinona y 2 moles 1,1'-biciclohexenilo (I)
(m) 1,3-ciclopentadieno y acrilonitrilo
(u) 1,3-ciclohexadieno y acroleína



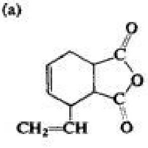
I



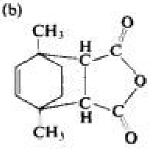
II

7. ¿A partir de qué reactivos podrían sintetizarse los siguientes compuestos por medio de una reacción de Diels-Alder?

(a)



(b)



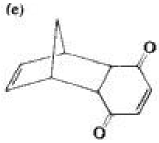
(c)



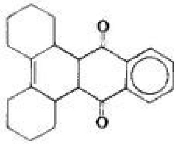
(d)



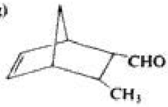
(e)



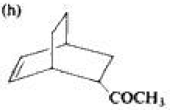
(f)



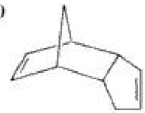
(g)



(h)



(i)



8. Las siguientes observaciones ilustran un aspecto de la estereoquímica de la reacción de Diels-Alder:

anhídrido maleico + 1,3-butadieno ⟶ D ($C_8H_8O_3$)
D + H_2O, calor ⟶ E ($C_8H_{10}O_4$)
E + H_2, Ni ⟶ F ($C_8H_{12}O_4$), p.f. 192 °C
cloruro de fumarilo (*trans*-ClOCCH=CHCOCl) + 1,3-butadieno ⟶ G ($C_8H_8O_2Cl_2$)
G + H_2O, calor ⟶ H ($C_8H_{10}O_4$)
H + H_2, Ni ⟶ I ($C_8H_{12}O_4$), p.f. 215 °C
I se puede resolver; F no se puede resolver.

La reacción de Diels-Alder, ¿implica adición *syn* o *anti*?

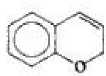
9. Basado en su respuesta al problema 8, dé las fórmulas estereoquímicas de los productos que resulten de cada una de las siguientes reacciones. Marque los compuestos *meso* y las modificaciones racémicas.

(a) crotonaldehído (*trans*-2-butenal) + 1,3-butadieno
(b) *p*-benzoquinona + 1,3-butadieno
(c) anhídrido maleico + 1,3-butadieno, seguido de $KMnO_4$ alcalino, frío
(d) anhídrido maleico + 1,3-butadieno, seguido de $KMnO_4$ caliente ⟶ $C_8H_{10}O_8$

10. Explique las observaciones siguientes:

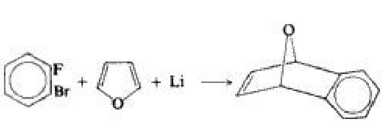
(a) La deshidratación del ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico da ácido 2-metil-2-butenoico.

(b) $C_2H_5OOC{-}COOC_2H_5$ (Oxalato de etilo) + $CH_3CH{=}CHCOOC_2H_5$ (Crotonato de etilo) $\xrightarrow{OC_2H_5^-}$ $C_2H_5OOC{-}C({=}O){-}CH_2CH{=}CHCOOC_2H_5$

(c) $CH_2{=}CH{-}\overset{+}{P}Ph_3\ Br^-$ + salicilaldehído + un poco de base ⟶  + Ph_3PO

(d) $CH_3CH{=}CHCOOC_2H_5 + Ph_3P{=}CH_2 \longrightarrow CH_3{-}CH{-}CH{-}COOC_2H_5 + Ph_3P$ (con CH_2 puenteando los dos CH)

(e)



11. Cuando se hierve *citral* a reflujo (Cap. 21, Problema 25) con carbonato de potasio acuoso, de la mezcla se destila acetaldehído y se obtiene 6-metil-5-hepten-2-ona con un rendimiento elevado. Indique todos los pasos de un mecanismo probable. (*Indicación*: Véase Sec. 25.5.)

12. Desarrolle todos los pasos para cada una de las síntesis siguientes:

(a) HOOC—CH=CH—CH=CH—COOH, de ácido adípico
(b) HC≡C—CHO, de acroleína. [*Indicación*: Véase Problema 14(a).]
(c) $CH_3COCH{=}CH_2$, de acetona y formaldehído
(d) $CH_3COCH{=}CH_2$, de vinilacetileno
(e) ácido β-fenilglutárico, de benzaldehído y reactivos alifáticos
(f) ácido fenilsuccínico, de benzaldehído y reactivos alifáticos
(g) 4-fenil-2,6-heptanodiona, de benzaldehído y reactivos alifáticos. [*Indicación*: Véase Problema 3(f).]

13. La *espermina*, $H_2NCH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2NH_2$, hallada en el fluido seminal, ha sido sintetizada a partir de acrilonitrilo y 1,4-diminobutano (putrescina). Indique cómo se hizo.

14. Escriba las estructuras para los compuestos J a CCC:

(a) glicerol + $NaHSO_4$, calor ⟶ J (C_3H_4O)
J + alcohol etílico + HCl ⟶ K ($C_7H_{15}O_2Cl$)
K + NaOH, calor ⟶ L ($C_7H_{14}O_2$)
L + $KMnO_4$ neutro, frío ⟶ M ($C_7H_{16}O_4$)
M + H_2SO_4 diluido ⟶ N ($C_3H_6O_3$) + alcohol etílico

(b) C_2H_5OOC—C≡C—$COOC_2H_5$ + éster sodiomalónico ⟶ O ($C_{15}H_{22}O_8$)
O + OH^-, calor; luego H^+; luego calor ⟶ P ($C_6H_6O_6$), *ácido aconítico*, que se encuentra en la caña de azúcar y en la remolacha

(c) fumarato de etilo + éster sodiomalónico ⟶ Q ($C_{15}H_{24}O_8$)
Q + OH^-, calor; luego H^+; luego calor ⟶ R ($C_6H_8O_6$), *ácido tricarbalílico*

(d) bencilo ($C_6H_5COCOC_6H_5$) + dibencil cetona ($C_6H_5CH_2COCH_2C_6H_5$) + base ⟶ S ($C_{29}H_{20}O$), «tetraciclona»
S + anhídrido maleico ⟶ T ($C_{33}H_{22}O_4$)
T + calor ⟶ CO + H_2 + U ($C_{32}H_{20}O_3$)

(e) S + $C_6H_5C{\equiv}CH$ ⟶ V ($C_{37}H_{26}O$)
V + calor ⟶ CO + W ($C_{36}H_{26}$)

(f) acetona + $BrMgC{\equiv}COC_2H_5$, luego H_2O ⟶ X ($C_7H_{12}O_2$)
X + H_2, Pd/$CaCO_3$ ⟶ Y ($C_7H_{14}O_2$)
Y + H^+, tibio ⟶ Z (C_5H_8O), β-metilcrotonaldehído

(g) 3-metil-2-butenoato de etilo + cianocetato de etilo + base ⟶ AA ($C_{12}H_{19}O_4N$)
AA + OH^-, calor; luego H^+; luego calor ⟶ BB ($C_7H_{12}O_4$)

(h) óxido de mesitilo + malonato de etilo + base ⟶ CC ($C_{13}H_{22}O_5$)
CC + NaOBr, OH^-, calor; luego H^+ ⟶ $CHBr_3$ + BB ($C_7H_{12}O_4$)

(i) $CH_3C{\equiv}CNa$ + acetaldehído ⟶ DD (C_5H_8O)
DD + $K_2Cr_2O_7$, H_2SO_4 ⟶ EE (C_5H_6O)

(j) 3-pentin-2-ona + H_2O, Hg^{2+}, H^+ ⟶ FF ($C_5H_8O_2$)

(k) óxido de mesitilo + NaOCl, luego H^+ ⟶ GG ($C_5H_8O_2$)

(l) cloruro de metalilo (3-cloro-2-metilpropeno) + HOCl ⟶ HH ($C_4H_8OCl_2$)
HH + KCN ⟶ II ($C_6H_8ON_2$)
II + H_2SO_4, H_2O, calor ⟶ JJ ($C_6H_8O_4$)

(m) adipato de etilo + NaOEt ⟶ KK ($C_8H_{12}O_3$)
KK + metil vinil cetona + base $\xrightarrow{\text{Michael}}$ LL ($C_{12}H_{18}O_4$)
LL + base $\xrightarrow{\text{aldol}}$ MM ($C_{12}H_{16}O_3$)

(n) hexacloro-1,3-ciclopentadieno + CH_3OH + KOH ⟶ NN ($C_7H_6Cl_4O_2$)
NN + $CH_2{=}CH_2$, calor, presión ⟶ OO ($C_9H_{10}Cl_4O_2$)
OO + Na + *t*-BuOH ⟶ PP ($C_9H_{14}O_2$)
PP + ácido diluido ⟶ QQ (C_7H_8O), *7-cetonorborneno*

(o) acetamidomalonato de etilo [$CH_3CONHCH(COOC_2H_5)_2$] + acroleína $\xrightarrow{\text{Michael}}$ RR ($C_{12}H_{19}O_6N$)

RR + KCN + ácido acético $\longrightarrow$ SS ($C_{13}H_{20}O_6N_2$)
SS + ácido + calor $\longrightarrow$ TT ($C_{13}H_{18}O_5N_2$)
TT + H_2, catalizador, en anhidrido acético $\longrightarrow$ [UU ($C_{13}H_{24}O_5N_2$)]
UU $\xrightarrow{\text{anhidrido acético}}$ VV ($C_{15}H_{26}O_6N_2$)
VV + OH^-, calor; luego H^+; luego calor $\longrightarrow$ WW ($C_7H_{16}O_2N_2$)

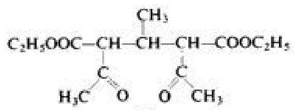
(p) acrilonitrilo + malonato de etilo $\xrightarrow{\text{Michael}}$ XX ($C_{10}H_{15}O_4N$)

XX + H_2, catalizador $\longrightarrow$ [YY ($C_{10}H_{19}O_4N$)] $\longrightarrow$ ZZ ($C_8H_{13}O_3N$)
ZZ + SO_2Cl_2 en $CHCl_3$ $\longrightarrow$ AAA ($C_8H_{12}O_3NCl$)
AAA + HCl, calor $\longrightarrow$ BBB ($C_5H_{10}O_2NCl$)
BBB $\xrightarrow{\text{base}}$ CCC ($C_5H_9O_2N$)

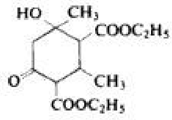
15. Nuestro ingenuo estudiante graduado (Cap. 21, Problema 16, y Cap. 25, Problema 20) necesitaba para su nueva investigación cierta cantidad del alcohol no saturado $C_6H_5CH{=}CHC(OH)(CH_3)(C_2H_5)$. A una solución de bromuro de etilmagnesio agregó un ligero exceso de benzalacetona, $C_6H_5CH{=}CHCOCH_3$, y, empleando un ensayo de colores, descubrió que se había consumido el reactivo de Grignard. Trató la mezcla reaccionada de la forma usual con ácido diluido. Puesto que había aprendido algo (no mucho) de sus tristes experiencias anteriores, ensayó el producto con yodo e hidróxido de sodio. Cuando apareció un copioso precipitado amarillo, concluyó que había recuperado su materia prima. Arrojó su producto al basurero, destruyó cuidadosa y meticulosamente su material de vidrio, quemó su delantal de laboratorio, dejó su escuela y se dedicó a la política, donde tuvo bastante éxito. Su carrera sólo se vio desfigurada, en la opinión de algunos, por su antagonismo ciego hacia toda asignación de recursos para la investigación científica y por sus frecuentes ataques, alternativamente vitriólicos y cáusticos, a los científicos.

¿Qué fue lo que arrojó al basurero? ¿Cómo se formó?

16. El tratamiento de acetoacetato de etilo con acetaldehido en presencia de la base piperidina dio un producto de fórmula $C_{14}H_{22}O_6$. Surgió una controversia sobre su estructura. ¿Tiene la estructura de cadena abierta III, o la cíclica IV, cada una de ellas formada por combinaciones de condensaciones aldólicas y de Michael?



III



IV

(a) Indique cómo pudo haberse formado cada una de las posibilidades.
(b) Se determinó el espectro RMN del compuesto con los resultados siguientes:

a complejo, δ 0.95-1.10, 3H
b singulete, δ 1.28, 3H
c triplete, centrado en δ 1.28, 3H
d triplete, centrado en δ 1.32, 3H
e singulete, δ 2.5, 2H
f singulete ancho, δ 3.5, 1H
g complejo, δ2-4, total de 3H
h cuarteto, δ 4.25, 2H
i cuarteto, δ 4.30, 2H

¿Cuál es la estructura correcta? Asigne todos los picos del espectro. Describa el espectro que espera obtener con la otra posibilidad.

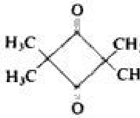
17. Escriba las estructuras probables para GGG y HHH.

1,3-butadieno + ácido propiólico ($HC{\equiv}CCOOH$) $\longrightarrow$ DDD ($C_7H_8O_2$)
DDD + 1 mol $LiAlH_4$ $\longrightarrow$ EEE ($C_7H_{10}O$)
EEE + clorocarbonato de metilo (CH_3OCOCl) $\longrightarrow$ FFF ($C_9H_{12}O_3$)
FFF + calor (tiempo breve) $\longrightarrow$ tolueno + GGG (C_7H_8)
GGG + tetracianoetileno $\longrightarrow$ HHH ($C_{13}H_8N_4$)

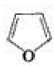
El compuesto GGG no es tolueno ni 1,3,5-cicloheptatrieno; al ser mantenido a temperatura ambiente se transforma en tolueno con relativa velocidad. GGG presenta las siguientes características espectrales. Ultravioleta: $\lambda_{máx}$ 303 nm, $\epsilon_{máx}$ 4400. Infrarrojo: bandas intensas a 3020, 2900, 1595, 1400, 864, 692 y 645 cm^{-1}; bandas medianas a 2850, 1152 y 790 cm^{-1}.

18. Escriba las estructuras de los compuestos III a KKK y explique su formación:
ciclopentanona + pirrolidina, luego ácido ⟶ III ($C_9H_{15}N$)
III + $CH_2{=}CHCOOCH_3$ ⟶ JJJ ($C_{13}H_{21}O_2N$)
JJJ + H_2O, H^+, calor ⟶ KKK ($C_9H_{14}O_3$)

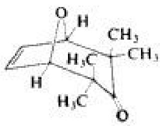
19. La irradiación de 2,2,4,4-tetrametil-1,3-ciclobutanodiona (V) con luz ultravioleta genera tetrametiletileno y dos moles de monóxido de carbono. Cuando la irradiación se realiza con furano (VI), se obtiene un producto del que se cree tiene la estructura VII.



V



VI



VII

(a) El principal apoyo para la estructura VII proviene del análisis elemental, determinación del peso molecular y datos RMN:

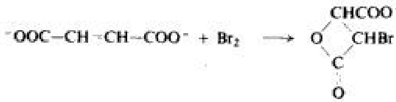
a singulete, δ 0.85, 6H — *c* singulete, δ 4.32, 2H
b singulete, δ 1.25, 6H — *d* singulete, δ 6.32, 2H

Explique cómo apoyan los datos RMN la estructura propuesta. ¿Por qué aparecen dos singuletes de 6H cada uno, en vez de una sola señal de 12H?

(b) Se ha propuesto que se pierde un mol de monóxido de carbono a la vez durante la formación del tetrametiletileno. Escriba estructuras de electrones para ilustrar todos los pasos de dicho mecanismo de dos etapas. ¿Cómo apoya la formación de VII al mecanismo?

20. En la reacción de benzaldehído con semicarbacida para generar la semicarbazona (Sección 21.12), el ion anilinio es un catalizador *mucho* más efectivo que un ácido carboxílico de igual acidez. ¿Cómo podría explicarse este hecho?

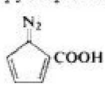
21. No es posible obtener β-lactonas con β-hidroxiácidos. Sin embargo, se logró β-lactona VIII, tratando maleato de sodio (o fumarato de sodio) con agua de bromo.



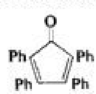
VIII

Este experimento, publicado en 1937 por P. D. Bartlett y D. S. Tarbell (Universidad de Harvard), significó un paso importante en la formulación del mecanismo de la adición de halógenos a dobles enlaces carbono-carbono. ¿Por qué es así? ¿Cómo se explica la formación de la β-lactona?

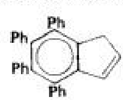
22. Cuando se calienta la sal sódica del ácido diazociclopentadieno-2-carboxílico (IX) sobre los 140 °C, se desprende N_2 y CO_2. Si se calienta IX en solución con tetraciclona (X), también se desprende



IX



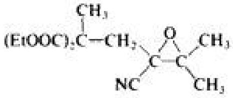
X



XI

CO, obteniéndose 4,5,6,7-tetrafenilindano (XI). Desarrolle un mecanismo probable para la formación de XI. [*Indicación*: Véase Problema 10(e).] ¿Cuál es el interés teórico especial de estos experimentos?

23. Cuando se hace reaccionar metilmalonato de etilo con acetona y α-cloroacrilonitrilo ($CH_2{=}CClCN$) en presencia de una base, se obtiene un apoxi-compuesto (XII). Indique todos los pasos para un mecanismo probable en la formación de XII.



XII

Transposiciones

Carbono como vecino. Iones no clásicos

32.1 Transposiciones: ataque nucleofílico intramolecular

Como hemos visto, la fuerza motriz para todas las reacciones con carbocationes es la necesidad de proporcionar electrones al carbono deficiente en ellos. Una forma de satisfacer dicha necesidad es mediante transposiciones (Sec. 5.23), en las cuales se llevan los electrones a donde se necesitan por medio de la migración de un grupo orgánico o un hidrógeno.

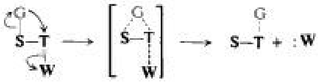


Además del carbono, otros átomos pueden ser deficientes en electrones —en particular el nitrógeno y el oxigeno— y también pueden obtenerlos mediante transposiciones. La clase de transposiciones más importante es la que involucra *desplazamientos 1,2 hacia átomos deficientes en electrones* y es la que estudiaremos en este capítulo.

En la sección 20.3 se analizó la transposición como *ataque nucleofílico intramolecular*. Un grupo saliente se separa del lugar de la migración llevándose los electrones consigo; el grupo que migra se comporta como un nucleófilo y toma su lugar. Dependiendo de la sincronización entre la ruptura y la formación del enlace, dicho ataque nucleofílico puede ser



Migración del tipo S_N1



Migración del tipo S_N2

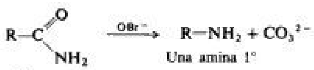
G = grupo que migra
S = origen de la migración
T = lugar de la migración

del tipo S_N1 o del tipo S_N2. Cuando es del tipo S_N2, es decir, cuando el grupo que migra ayuda a expulsar al grupo saliente, se dice que proporciona *ayuda anquimérica.*

Hasta ahora hemos estudiado solamente la migración hacia carbonos deficientes en electrones; ahora veremos lo que ocurre en migraciones a otros átomos también deficientes en electrones.

32.2 Transposición de Hofmann. Migración a un nitrógeno deficiente en electrones

Consideremos de nuevo una reacción estudiada anteriormente como método para la síntesis de aminas: la degradación de amidas de Hofmann (Sec. 26.12). Cualquiera que sea el



Una amida — Una amina 1°

mecanismo, es evidente que hay transposición, puesto que el grupo unido al carbono carbonílico de la amida aparece enlazado al nitrógeno del producto.

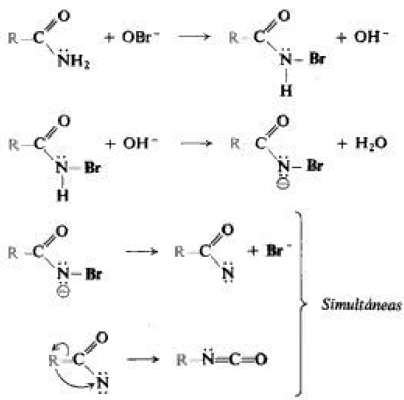
Se cree que la reacción procede por los pasos siguientes:

(1)

(2)

(3)

(4)



(5) $$R{-}\ddot{N}{=}C{=}O + 2OH^- \xrightarrow{H_2O} R{-}\ddot{N}H_2 + CO_3^{2-}$$

El paso (1) es la halogenación de una amida, una reacción conocida. Puede aislarse una *N*-haloamida si no hay base presente. Es más, si la *N*-haloamida así aislada se trata con base, se convierte en la amina.

El paso (2) es la separación de un ion hidrógeno por un ion hidróxido, un comportamiento lógico para este último, especialmente si la presencia del bromo que atrae electrones aumenta la acidez de la amida. De hecho, ha sido posible aislar sales inestables en algunas de estas reacciones.

El paso (3) comprende la separación de un ion halogenuro que abandona un nitrógeno deficiente en electrones.

La transposición propiamente dicha se realiza en el paso (4). Se cree que las etapas (3) y (4) suceden simultáneamente, ayudando la unión de R al nitrógeno a expulsar el ion halogenuro; es decir, la migración es del tipo S_N2 y proporciona ayuda anquimérica.

(3,4)



El paso (5) es la hidrólisis de un isocianato (R—N=C=O) para formar una amina y un ion carbonato, una de las reacciones conocidas de estas sustancias. Se puede aislar un isocianato si la degradación de Hofmann se realiza en ausencia de agua.

Como ocurre en las transposiciones de carbocationes que hemos visto (Sec. 5.23), la de Hofmann comprende un desplazamiento 1,2. En las transposiciones de carbocationes migra un grupo con sus electrones a un carbono deficiente. En esta reacción, el grupo se desplaza con sus electrones a un *nitrógeno* deficiente. Lo consideramos deficiente a pesar de que probablemente pierde electrones, pasándolos al ion bromuro, *mientras* tiene lugar la migración, no antes.

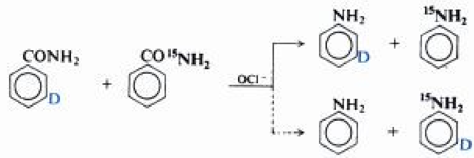
El fundamento para el mecanismo recién descrito es el hecho de que muchos de los intermediarios propuestos han sido aislados, y que éstos dan los productos de la degradación de Hofmann. Está respaldado también por el hecho de que mecanismos similares explican de forma satisfactoria las observaciones tomadas de un gran número de transposiciones como éstas. Además, la etapa de transposición propiamente dicha se ajusta al esquema de los desplazamientos 1,2 a átomos electrónicamente deficientes.

Aparte de las pruebas que indican cuáles son los diversos pasos de la degradación de Hofmann, también existen otras que ofrecen una visión bastante clara de cómo realmente sucede el paso de la transposición. En las secciones siguientes veremos algunas de estas evidencias, que no sólo interesan por lo que pueden revelar sobre la degradación de Hofmann, sino también porque dan idea del tipo de objetivos que pueden alcanzarse con el estudio de diversas transposiciones.

32.3 Transposición de Hofmann. ¿Intra o intermolecular?

¿Es *intra* o *inter*molecular? Esta es una de las primeras preguntas que se plantean en el estudio de una transposición. Es decir, ¿se mueve el grupo migratorio de un átomo a otro dentro de la misma molécula, o se pasa de una molécula a otra?

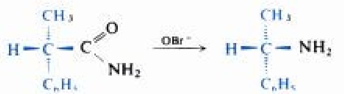
En el mecanismo recién desarrollado, se indica que la transposición de Hofmann es intramolecular. ¿Cómo podemos saber que es realmente así? Para responder, T. J. Prosser y E. L. Eliel (Universidad de Notre Dame) efectuaron una degradación de una mezcla de *m*-deuterobenzamida y benzamida-^{15}N. Al analizar el producto con el espectrómetro de masas sólo hallaron *m*-deuteroanilina y anilina-^{15}N. No había *nada* de la mezcla de productos cruzados que se habría formado si se hubiera unido un fenilo de una molécula al nitrógeno de otra. Los resultados de este elegante experimento con marcación doble demuestran, fuera de toda duda, que la degradación de Hofmann es intramolecular.



Productos cruzados: *no se forman*

32.4 Transposición de Hofmann. Estereoquímica en el grupo migratorio

Cuando se somete la α-fenilpropionamida ópticamente activa a la degradación de Hofmann, se obtiene α-feniletilamina de igual configuración y de esencialmente la misma pureza óptica:



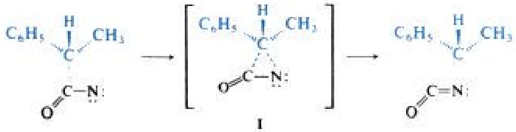
(+)-α-Fenilpropionamida (−)-α-Feniletilamina

Retención de la configuración

La transposición procede con *retención completa de la configuración* en torno al centro quiral del grupo que migra.

Estos resultados indican dos cosas. En primer lugar el nitrógeno pasa a ocupar la misma posición relativa del centro quiral que previamente tenía el carbono carbonílico. En segundo lugar, el carbono quiral no se aparta del carbono carbonílico mientras no se haya enlazado con el nitrógeno. Si en realidad el grupo quedara libre durante su migración, debería producirse una pérdida de configuración considerable y por tanto se obtendría un producto parcialmente racémico. (Si el grupo quedara libre —*verdaderamente* libre—, la reacción debería ser parcialmente intermolecular, lo que también es contrario a los hechos.)

Representamos al grupo migratorio como aquel que se desplaza del carbono al nitrógeno por medio de un estado de transición, I, donde el carbono es pentavalente:



I

El grupo que migra *camina* de átomo a átomo, *no* salta.

Hay mucha evidencia que sugiere que la estereoquímica de todos los desplazamientos 1,2 tienen esta característica común: *retención completa de la configuración en el grupo migratorio.*

32.5 Transposición de Hofmann. Sincronización de los pasos

Dijimos que los pasos (3) y (4) del mecanismo se cree que son simultáneos; es decir, que la pérdida del ion bromuro y la migración ocurren en una misma etapa:

(3,4)



Una razón para esta creencia es la dificultad de formar un intermediario muy inestable en el cual un elemento electronegativo, como el nitrógeno, quede con sólo seis electrones. Una partícula así debería ser aún menos estable que los carbocationes primarios, que se forman, como sabemos, sólo en raras ocasiones: la reacción elige la vía más fácil, la del tipo S_N2. Otra razón es el efecto de la estructura sobre la velocidad de reacción. Examinaremos esta última.

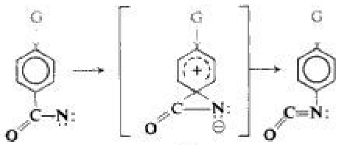
Cuando el grupo que migra es arilo, aumenta la velocidad de degradación de Hofmann,

si el anillo aromático tiene sustituyentes que liberan electrones; las benzamidas sustituidas presentan el orden de reactividad siguiente:



G: $-OCH_3 > -CH_3 > -H > -Cl > -NO_2$

¿Cómo acelera la degradación una liberación de electrones? Un modo de lograrlo podría ser por su efecto sobre la velocidad de migración. La migración de un grupo alquilo comprende necesariamente un estado de transición que contiene un carbono pentavalente, como I de la sección anterior. Por otra parte, la migración de un arilo procede mediante una estructura V, ya conocida. Desde el punto de vista del grupo arilo migrante, la transposición es tan sólo una sustitución electrofílica aromática en la que el átomo electrónicamente deficiente —nitrógeno, en este caso— actúa como reactivo atacante. Veremos que hay pruebas, al menos en algunas transposiciones, de que estructuras como V son compuestos intermediarios reales; éste es el de caso del tipo corriente de sustitución electrofílica aromática (Sec. 14.14). Los grupos liberadores de electrones dispersan la carga en desarrollo del anillo aromático, por lo que aceleran la formación de V. Desde este punto de vista, los sustituyentes afectan a la velocidad de transposición —la *aptitud migratoria*— de un grupo arilo del mismo modo en que afectan la velocidad de nitración, halogenación o sulfonación aromáticas. (Sin embargo, en algunos casos, los efectos conformacionales pueden desplazar por completo estos efectos electrónicos.)



V

Hay otra forma en que la liberación de electrones podría acelerar una reacción: acelerando la formación de la especie deficiente en electrones en la ecuación (3). Sin embargo, el efecto observado es intenso y concuerda más con el desarrollo de la carga positiva *en el propio anillo*, como sucede durante la transposición.

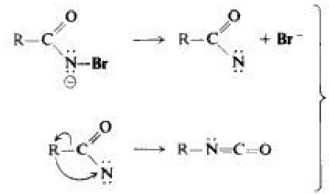
Debemos comprender bien cuál es la naturaleza del problema. *No* se trata de que ciertos grupos migren más rápido que otros —sobre eso no hay duda—, sino de que la velocidad de transposición afecta a la velocidad total —que se *mide*— de la degradación de Hofmann.

Por tanto, los sustituyentes liberadores de electrones tal vez aceleren la degradación de Hofmann acelerando la transposición. ¿En qué condiciones puede acontecer esto último? Consideremos las secuencias (3) y (4). La pérdida del ion bromuro (3) podría ser rápida y reversible, seguida de una transposición (4) lenta que determinaría la velocidad, como se requiere, pero algo no concordaría. La inversa de (3) es la combinación de la partícula ArCON con un ion bromuro; si estuviera sucediendo esto, también se produciría la combinación de ArCON con el disolvente, el agua —más abundante y más nucleofílica—,

para formar un *ácido hidroxámico* ArCONHOH, pero estos ácidos *no* se forman durante la degradación de Hofmann.

(3)

(4)



Simultáneas

En consecuencia, si ArCON fuese realmente un intermediario, debería transponerse tan rápidamente como se forma; es decir, (4) debería ser rápido en comparación con (3), pero en tal caso la velocidad total sería independiente de la transposición, contrario a los hechos.

Esto nos deja con el mecanismo convenido (3,4): el enlace del grupo que migra ayuda a desplazar al ion bromuro, y la velocidad total depende de la transposición. La velocidad observada de la reacción varía con la magnitud de la ayuda anquimérica.

En el grupo migratorio, la transposición se reduce a una sustitución electrofílica, pero en el nitrógeno deficiente en electrones es una sustitución *nucleofílica*: el grupo que migra (con sus electrones) es un nucleófilo y el ion bromuro es el grupo saliente. Las secuencias (3) y (4) corresponden a un mecanismo S_N1; la reacción convenida (3,4) corresponde a un mecanismo S_N2. La dependencia de la velocidad total con respecto a la naturaleza del nucleófilo concuerda con el mecanismo del tipo S_N2, pero no con el del tipo S_N1.

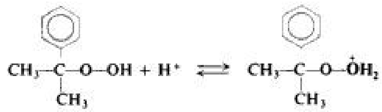
32.6 Transposición de hidroperóxidos. Migración a oxígeno deficiente en electrones

En la sección 28.4 estudiamos la síntesis del fenol mediante el hidroperóxido de cumeno. El grupo fenilo se halla unido a carbono en el hidroperóxido y a oxígeno en el fenol. Es

$$\underset{\text{Isopropilbenceno (Cumeno)}}{C_6H_5CH(CH_3)_2} \xrightarrow{O_2} \underset{\text{Hidroperóxido de cumeno}}{C_6H_5-\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-O-OH} \xrightarrow{H_2O,\ H^+} \underset{\text{Fenol}}{C_6H_5OH} + \underset{\text{Acetona}}{CH_3COCH_3}$$

evidente que se trata de una transposición; en esta ocasión, implica un desplazamiento 1,2 a *oxígeno* deficiente en electrones. Veamos cómo se cree que tiene lugar.

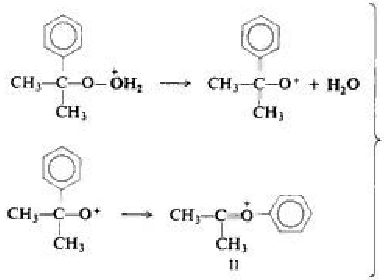
(1)



Hidroperóxido de cumeno
I

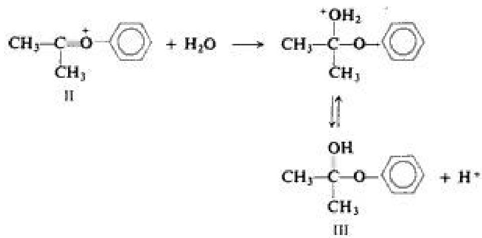
(2)

(3)

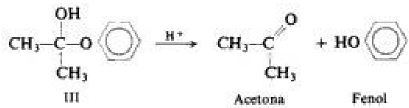


Simultáneas

(4)



(5)

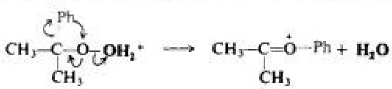


El ácido protona al peróxido I (paso 1), que pierde una molécula de agua (paso 2) para formar un intermediario en el cual el oxígeno tiene sólo seis electrones. Un desplazamiento 1,2 del grupo fenilo desde el carbono al oxígeno deficiente genera el «carbocatión» II (paso 3), que se combina con agua para dar el hidroxicompuesto III (paso 4), un hemiacetal (Sec. 21.13) que, a su vez, se degrada a fenol y acetona (paso 5).

Cada etapa de la reacción involucra una química que conocemos: la protonación de un compuesto hidroxilado con ionización posterior para generar una partícula deficiente en electrones; un desplazamiento 1,2 hacia un átomo deficiente; reacción de un carbocatión con agua para dar un hidroxicompuesto; descomposición de un hemiacetal. Al estudiar química orgánica encontramos muchas novedades. Sin embargo, mucho de lo que aparentemente es nuevo concuerda con viejos esquemas ya familiares.

Es muy probable que los pasos (2) y (3) sean simultáneos, donde el grupo fenilo migra y ayuda a desplazar la molécula de agua (2,3), es decir, se pierde agua con ayuda anquimérica. Este mecanismo concertado es apoyado por el mismo tipo de razonamiento que hemos

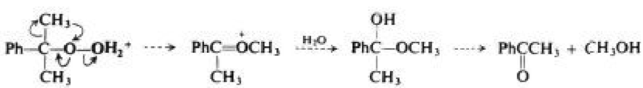
(2,3)



aplicado a la transposición de Hofmann: (a) es muy difícil la formación de un intermediario muy inestable que contenga oxígeno con sólo un sexteto de electrones; (b) hay evidencia de que de formarse dicho intermediario, éste debe transponerse tan rápidamente como se forma, es decir, si (2) y (3) son pasos separados, (3) debe ser rápido en comparación con (2). (c) La velocidad de la reacción total es acelerada por sustituyentes que liberan electrones en los grupos arilo migratorios y de forma *cuantitativamente* similar al efecto de estos grupos en reacciones de sustitución electrofílica aromática corrientes. Por consiguiente, es prácticamente un hecho que los sustituyentes afectan a la velocidad total del proceso, influyendo en la migración, por lo que ésta debe producirse en la etapa que determina la velocidad de la reacción. Lo anterior descarta la posibilidad de un paso (3) rápido, dejándonos con un proceso concertado (2,3).

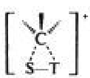
32.7 Transposición de hidroperóxidos. Aptitud migratoria

La transposición de hidroperóxidos permite observar algo que no es posible con la de Hofmann: la migración preferente de un grupo y no de otro; es decir, podemos medir la velocidad relativa de migración, las aptitudes migratorias relativas de dos grupos, no como una diferencia en velocidad de reacción, sino como una diferencia en el producto obtenido. Por ejemplo, en el caso del hidroperóxido de cumeno podría migrar cualquiera de tres grupos: un fenilo y dos metilos. Si migrara un metilo en vez de un fenilo, debería obtenerse metanol y acetofenona. De hecho, se forma cuantitativamente fenol y acetona, lo que demuestra que un grupo fenilo migra con velocidad mucho mayor que un metilo.



Acetofenona Metanol
No se obtienen

Por lo general es cierto que los grupos arilo tienen una aptitud migratoria mayor que los alquilos en desplazamientos 1,2. Veamos por qué: la migración de un grupo alquilo implica un estado de transición que contiene carbono pentavalente (IV). En cambio, la migración de un arilo ocurre mediante un ion de tipo bencenonio (V). Trátese de un estado



IV

Migración de alquilo: *carbono pentavalente*

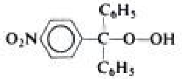


V

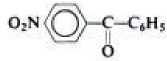
Migración de arilo: *ion bencenonio*

de transición o de un intermediario verdadero, V ofrece sin lugar a dudas una vía más fácil para la migración que IV.

El hidroperóxido puede contener varios grupos arilo, en cuyo caso también es posible observar competencia migratoria entre ellos. Como se observó en la transposición de



VI

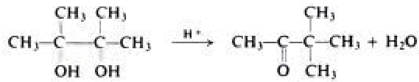


VII

Hofmann, aumenta la aptitud migratoria relativa de un grupo arilo si contiene sustituyentes que liberan electrones, mientras que si son grupos que atraen electrones, disminuye. Cuando se trata el hidroperóxido de *p*-nitrofenilmetilo (VI) con ácido, por ejemplo, genera exclusivamente fenol y *p*-nitrobenzofenona (VII); esto es, el fenilo migra con preferencia al *p*-nitrofenilo.

32.8 Transposición pinacólica. Migración a un carbono deficiente en electrones

Al ser tratado con ácidos minerales, 2,3-dimetil-2,3-butanodiol (a menudo llamado *pinacol*) se convierte en metil *t*-butil cetona (conocida como *pinacolona*). El 1,2-diol sufre una deshidratación y produce una transposición del esqueleto carbonado. Otros 1,2-dioles sufren reacciones análogas, que se conocen colectivamente como **transposiciones pinacólicas**.

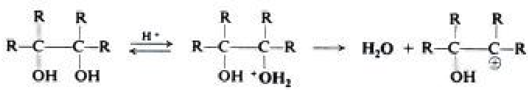


Pinacol
2,3-Dimetil-2,3-butanodiol

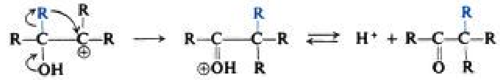
Pinacolona
t-Butil metil cetona
3,3-Dimetil-2-butanona

Se cree que la transposición pinacólica comprende dos pasos importantes: (1) pérdida de agua del diol protonado, para generar un carbocatión, y (2) transposición de éste por medio de un desplazamiento 1,2 para dar una cetona protonada.

(1)

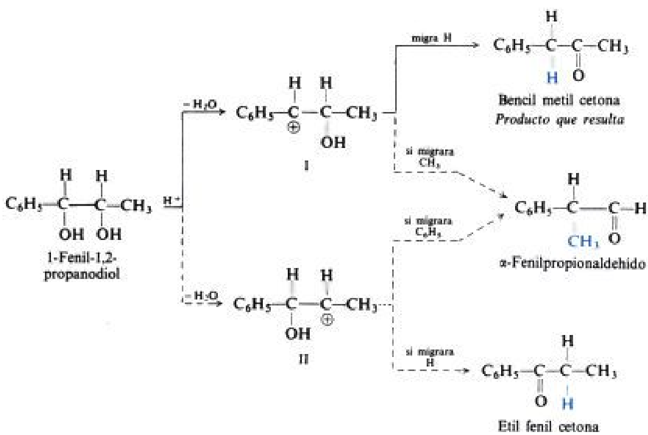


(2)



Los dos pasos de esta reacción ya son conocidos: la formación de un carbocatión con un alcohol por la influencia de un ácido, seguida de un desplazamiento 1,2 a un átomo deficiente en electrones. También conocemos el esquema: el reordenamiento de un catión para convertirse en otro más estable; en este caso en una cetona protonada. La fuerza motriz es usual de las reacciones de carbocationes: necesitan proporcionar electrones a un carbono deficiente en electrones. La característica especial de la transposición pinacólica es la presencia de un segundo átomo de oxígeno en la molécula, y es este átomo, con sus pares no compartidos el que en realidad proporciona los electrones necesarios.

Cuando los grupos unidos a los carbonos con —OH difieren entre sí, es concebible que la transposición pinacólica dé origen a más de un compuesto. El producto resultante queda determinado por (a) el —OH que se pierde en el paso (1), y (b) el grupo que migra en el paso (2) al carbono deficiente en electrones. Por ejemplo, consideremos la transposición del 1-fenil-1,2-propanodiol. La estructura del producto obtenido realmente, bencil metil cetona, indica que se forma preferentemente el catión bencílico (I), no el catión secundario (II), y que migra preferentemente —H, no —CH_3.



Estudios de numerosas transposiciones pinacólicas han demostrado que en general resulta el producto esperado, si ocurre primero la ionización que genera el carbocatión más estable y, luego, una vez finalizada la ionización preferente, la transposición procede según la secuencia —Ar > —R. (Ya vimos por qué migra más rápido un grupo arilo que uno metilo.) También puede migrar un hidrógeno, pero no estamos en condiciones de predecir su aptitud migratoria relativa: puede hacerlo de preferencia sobre —R o —Ar, pero no siempre es así; de hecho, a veces sucede que con cierto pinacol puede migrar tanto un —H como un —R, dependiendo de las condiciones experimentales.

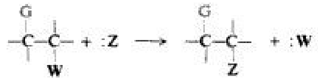
Entre grupos arilo, la aptitud migratoria relativa depende —en igualdad de otras condiciones— de la capacidad de acomodar una carga positiva en el anillo. Aunque no podemos ahondar en el tema, debemos comprender que en esta reacción operan factores estereoquímicos poderosos, y pueden imponerse a estos factores electrónicos.

Describimos la transposición pinacólica como un proceso de dos etapas, con un carbocatión real como intermediario. Hay evidencia de que efectivamente es así, al menos cuando puede formarse un catión terciario o bencílico. Es evidente que la estabilidad del catión incipiente en el estado de transición permite la pérdida de agua (del tipo S_N1) sin ayuda anquimérica del grupo que migra. Podemos observar que esto contrasta con lo que sucede en la migración a un nitrógeno u oxígeno deficiente en electrones.

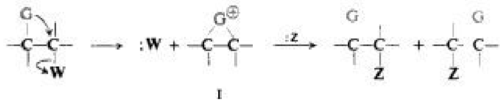
32.9 Efectos de grupos vecinos: arilo vecino

En las secciones 20.2 a 20.4 estudiamos los efectos de grupos vecinos: efectos intramoleculares ejercidos en una reacción con la participación directa de un grupo cercano al centro de reacción. Vimos que dichos efectos implican la misma química básica que las transposiciones

y que, en muchos casos, *ocurre* una transposición —*oculta*—. Lo que se observa parece ser lo siguiente:



Pero lo que realmente sucede es:



Como vimos, este proceso da lugar a efectos sinfóricos: una clase especial de estereoquímica o una inusual velocidad de reacción, y con frecuencia ambas cosas.

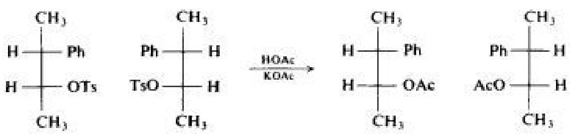
En nuestro análisis anterior, los grupos vecinos que estudiamos fueron los que contienen pares electrónicos no compartidos, como azufre, nitrógeno, oxígeno o bromo. Ahora sabemos que los grupos arilo tienen una gran aptitud migratoria, atribuible a la capacidad del anillo bencénico de proporcionar electrones. ¿Es posible que un grupo arilo ejerza efectos de grupo vecino utilizando los electrones π del anillo en lugar de un par no compartido?

En 1949, Donald J. Cram (Universidad de California) publicó el primero de una serie de trabajos sobre el efecto de grupos arilo vecinos, suscitando una controversia que tardó 20 años en resolverse. Veamos sólo un ejemplo del tipo de cosas que descubrió. La solvólisis del tosilato de 3-fenil-2-butilo en ácido acético produce el acetato. El tosilato, al igual que el acetato, tiene dos centros quirales y existe en forma de dos modificaciones racémicas. Esta



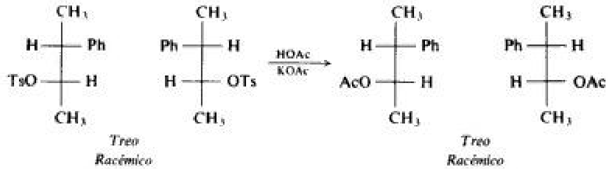
Tosilato de 3-fenil-2-butilo — Acetato de 3-fenil-2-butilo

solvólisis es completamente estereoespecífica y procede, al menos a primera vista, con *retención* de la configuración: *eritro*-tosilato racémico sólo da *eritro*-acetato racémico,

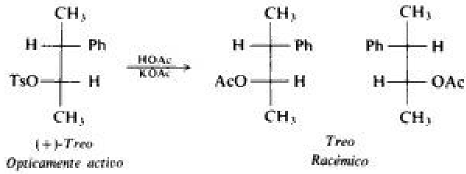


Eritro Racémico — *Eritro Racémico*

y *treo*-tosilato sólo da *treo*-acetato racémico.

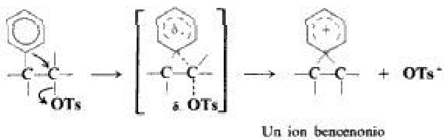


Sin embargo, cuando se utiliza *treo*-tosilato ópticamente activo, se obtiene el producto *inactivo*, el *treo*-acetato racémico. Observamos aquí el mismo patrón que en la sección 20.2: retención en ambos carbonos de la mitad de las moléculas del producto, e inversión en ambos carbonos de la otra mitad.

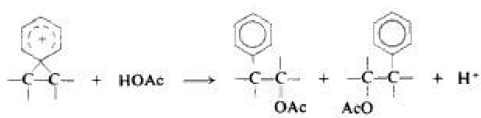


Cram interpretó estos resultados del modo siguiente: el grupo fenilo vecino, con sus electrones π, ayuda a desplazar el anión tosilato (1). Se forma un ion intermediario *cíclico*,

(1)



(2)



del tipo ya descrito (Sec. 14.8) como intermediario en la sustitución electrofílica aromática: un *ion bencenonio*. El anillo está ligado a ambos carbonos por dos enlaces σ completos para dar una estructura simétrica. El ion debe su estabilidad al hecho de que la carga positiva está distribuida alrededor del anillo, y es más intensa en las posiciones *orto* y *para* con respecto al punto de unión.

En el paso (2) el ion bencenonio es atacado por el ácido acético en cualquiera de los dos carbonos equivalentes para dar el producto.

En la controversia suscitada, el punto atacado no fue la existencia del ion puente intermediario —aunque también se puso en duda—, sino más bien su modo de formación. Los tosilatos de 3-fenil-2-butilo se solvolizan prácticamente con la misma velocidad que el tosilato de *sec*-butilo no sustituido: la formólisis es algo más rápida que la acetólisis. No obstante, según la interpretación de Cram, el fenilo auxiliaria anquiméricamente a la reacción. Por consiguiente, ¿por qué no se observa una aceleración?

Se propusieron varias alternativas: una sostuvo que la participación del fenilo en la expulsión del tosilato existe, pero que es débil; otra, que se forma el anillo, pero no en la etapa que determina la velocidad, sino rápidamente, a continuación de la generación de un catión abierto. H. C. Brown (Sec. 17.9) sugirió que el intermediario no es un ion puente —al menos en el caso de un fenilo no sustituido—, sino un par de carbocationes abiertos que se equilibran velozmente; el fenilo, ubicado en uno de los carbonos y luego en el otro, bloquea el ataque del disolvente por atrás, originando la estereoquímica observada.

En 1971 empezó a surgir un esquema para estas reacciones de aceptación general basado en el trabajo de muchos investigadores, entre los que destaca Paul Schleyer (Universidad de Erlangen-Nurenberg). El gran obstáculo habia sido la idea, ampliamente aceptada, de que tanto los iones secundarios como los terciarios se forman con poca ayuda por parte del disolvente (Sec. 6.9). Utilizando como patrones ciertos sustratos secundarios especiales, cuya estructura *evita* la participación del disolvente, Schleyer demostró que sustratos secundarios ordinarios reaccionan, pero con mucha ayuda del disolvente.

La proposición original de Cram parece esencialmente correcta: un arilo *puede* proporcionar ayuda anquimérica mediante la formación de iones puente. La competencia *no* se da entre solvólisis con y sin ayuda de arilo; se da entre la solvólisis con ayuda del arilo y con ayuda del disolvente. La ayuda anquimérica no es necesariamente causa de una aceleración. La formación de un catión abierto y uno cíclico puede proceder prácticamente con la misma velocidad: una con ayuda del disolvente y otra con ayuda del arilo, igualmente fuerte.

Basándose en estos dos procesos competitivos, han logrado correlacionarse con éxito, y cuantitativamente, antecedentes de varios tipos: velocidad de reacción, estereoquímica, dispersión de marcas isotópicas y constantes de Hammett (Sec. 23.11) para representar efectos electrónicos relativos de varios sustituyentes en anillos aromáticos. Si el arilo vecino contiene sustituyentes que atraen fuertemente electrones, los productos de las reacciones son normales —principalmente alquenos más éster invertido— y la velocidad de la solvólisis corresponde a la formación de un catión abierto, disminuida por los efectos inductivos de la atracción de electrones. A medida que los sustituyentes se hacen más liberadores de electrones (*p*-Cl, *m*-CH_3, *p*-CH_3, *p*-CH_3O), la velocidad de la reacción aumenta *más* de lo que corresponde a la sola operación de efectos inductivos: la magnitud de la velocidad «adicional» iguala a la de la anormalidad estereoquímica. Como ejemplo, consideremos la acetólisis de brosilatos de 3-aril-2-butilo: con información sobre la velocidad de la reacción puede determinarse que el *m*-tolilo la ayuda en un 73 % y el 68 % del producto resulta con configuración retenida; para el *p*-metilo se calcula un 87 % y se encuentra 88 %; para el *p*-metoxifenol se calcula 99 % y resulta 100 %.

Por consiguiente, la magnitud de ayuda anquimérica depende de lo nucleofílico del grupo vecino y de la intensidad de la *necesidad* de esta ayuda. Cuando más nucleofílico es el disolvente, más ayuda presta y menos participa el grupo vecino. O, si el catión abierto es

relativamente estable —terciario o bencílico—, es posible que no necesite ayuda de ningún tipo: ni del disolvente ni del grupo vecino.

En resumen, un catión incipiente puede obtener electrones de tres maneras diferentes: (a) de un sustituyente, *por intermediario de un efecto* inductivo o de resonancia; (b) del disolvente; (c) de un grupo vecino.

H. C. Brown desempeñó en todo esto un papel muy característico: el del tábano —la conciencia del químico orgánico— forzando el examen cuidadoso de ideas cuya aceptación quizá haya sido prematura debido a su claridad aparente. El momento decisivo del gran debate provino de la publicación conjunta de un trabajo realizado por Brown y Schleyer que exponía esencialmente la interpretación recién expuesta.

En 1970, Olah (Sec. 5.17) preparó una molécula cuyo espectro RMC concordaba con un ion bencenonio cíclico y *no* con un par de cationes abiertos en equilibrio.

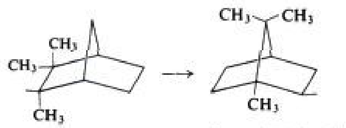


Cloruro de β-feniletilo — Ion bencenonio puente

En las secciones a 20.4 estudiamos efectos de grupos en los que proporcionan electrones con pares de electrones no oxígeno o halógeno. Acabamos de ver que el carbono también puede en efectos de grupos vecinos, donde la nube π del anillo aromático electrones. Estamos ahora en condiciones de seguir este argumento hacia un campo de continua, para considerar efectos de grupos vecinos que pueden estar con electrones σ de carbono e hidrógeno.

32.10 Efectos de grupos vecinos: carbono saturado vecino. Iones no clásicos

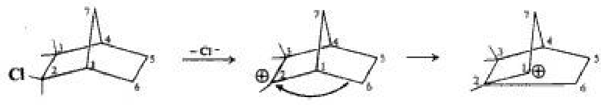
La transposición de carbocationes fue postulada originalmente por Meerwein (Sec. 5.17) en 1922, para explicar la conversión del clorhidrato de canfeno en cloruro de isobornilo. Este acontecimiento químico es, curiosamente, el menos comprendido de todas estas transposicio-



Clorhidrato de canfeno — Cloruro de isobornilo

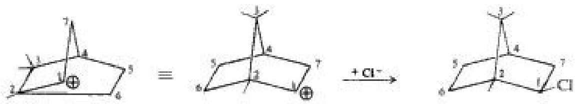
nes. Con varias modificaciones en su estructura, el sistema bicíclico ha sido durante más de 30 años objeto de un escrutinio cuidadoso, superior al de cualquier otro en química orgánica.

Visualizaremos de forma general cómo puede producirse esta transposición. El clorhidrato de canfeno pierde un ion cloruro para formar el catión I, que se transpone por medio de un desplazamiento 1,2-alquil para generar el catión II. Utilizando modelos y observando en



Clorhidrato de canfeno I II

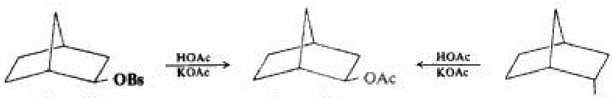
detalle los diversos átomos de carbono, descubrimos que el catión II sólo necesita combinarse con un ion cloruro para transformarse en el cloruro de isobornilo.



II II Cloruro de isobornilo

Hemos explicado el cambio observado en el esqueleto carbonado, pero no dimos respuesta a dos problemas que han molestado al químico orgánico por una generación. ¿Por qué se obtiene sólo el cloruro *exo*, el cloruro de isobornilo, y nada de su isómero *endo*, el cloruro de bornilo? ¿Por qué el clorhidrato de canfeno se solvoliza miles de veces más velozmente que el cloruro de *t*-butilo? Para ver el tipo de respuestas que se han dado, dediquemos un momento a un sistema más sencillo, pero básicamente similar.

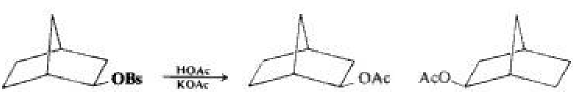
En 1949, trabajando en la misma universidad donde Cram proponía la ayuda arilo, Saul Winstein (Sec. 6.9) publicó los hallazgos siguientes: los brosilatos de *exo* y *endo*-norbornilo diastereómeros dan acetato de *exo*-norbornilo por acetólisis:



y el enantiómero y el enantiómero y el enantiómero

Brosilato de *exo*-norbornilo Acetato de *exo*-norbornilo Brosilato de *endo*-norbornilo

Si el brosilato inicial es ópticamente activo, el producto sigue siendo la modificación racémica ópticamente inactiva. Por ejemplo:



Brosilato de *exo*-norbornilo
Opticamente activo

Acetato de *exo*-norbornilo
Racémico

Finalmente, el brosilato de *exo*-norbornilo reacciona 350 veces más rápido que el *endo*-brosilato.

Winstein interpretó el comportamiento de estos compuestos del modo siguiente (Figura 32.1): la pérdida del anión brosilato genera el catión puente III (1), que sufre un ataque nucleofílico por el disolvente (2) bien en C-2 o en C-1, para dar el producto.

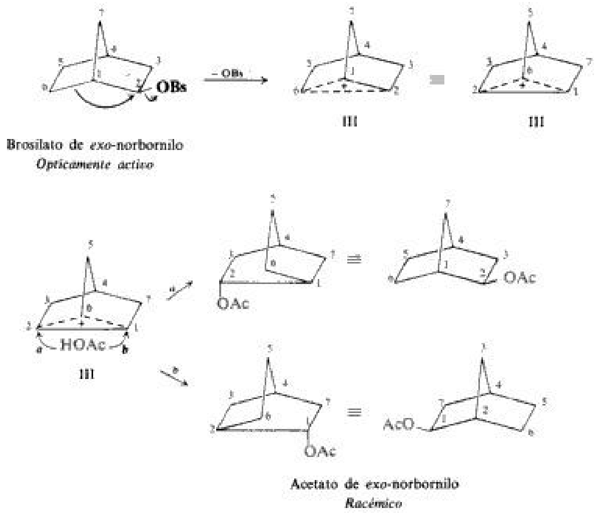
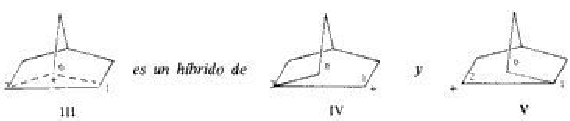
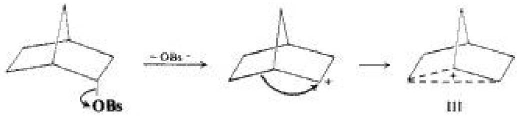


Fig. 32.1 Conversión del brosilato de *exo*-norbornilo ópticamente activo en acetato de *exo*-norbornilo racémico por medio de un ion no clásico. Se pierde el anión brosilato con ayuda anquimérica del C-6 para dar el catión puente III. El catión III sufre ataque por atrás, tanto en C-2 (vía *a*) como en C-1 (vía *b*). Los ataques *a* y *b* son de probabilidad igual, por lo que dan producto racémico.

El catión III se estabiliza por resonancia entre dos estructuras equivalentes, IV y V, cada una de las cuales corresponde a un catión abierto. La carga se divide entre dos carbonos (C-1 y C-2), cada uno de los cuales —mantenidos en posición adecuada por el sistema anular particular— se halla unido al C-6 por medio enlace. En consecuencia, el carbono puente (C-6) es pentavalente.



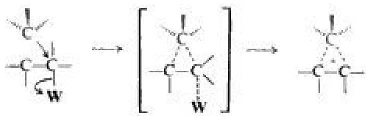
La reacción del brosilato *exo* es del tipo S_N2, como se indica en la figura 32.1: el ataque por atrás del C-6 al C-1 ayuda a expulsar el brosilato y genera el ion puente en una sola etapa. La geometría del brosilato *endo* no permite dicho ataque por atrás, sufriendo una reacción del tipo S_N1: formación lenta del catión abierto seguida de una conversión rápida al ion puente.



Brosilato de *endo*-norbornilo   Catión abierto   Catión puente

Los dos diastereómeros generan el mismo producto, el *exo*-acetato racémico, porque reaccionan al utilizar el mismo intermediario. No obstante, sólo el brosilato *exo* lo hace con ayuda anquimérica, lo que explica su mayor velocidad.

Lo que Winstein proponía era que un carbono *saturado* podía actuar como grupo vecino empleando electrones σ para prestar ayuda anquimérica en la expulsión de un grupo saliente, y formar un catión puente intermediario con carbono pentavalente. Este tipo de iones puente, con electrones enlazantes σ deslocalizados, ha llegado a conocerse como *iones no clásicos*.



Un ion puente no clásico

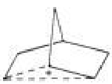
El comportamiento del sistema del norbornilo y de muchos otros con respecto a iones no clásicos parecía ser aceptado generalmente hasta 1962, cuando H. C. Brown declaró: «¡Si el Emperador está desnudo!». Para Brown, la idea de los iones no clásicos no necesariamente estaba equivocada, pero *no era necesariamente la correcta*. Pensó que había sido aceptada con demasiada facilidad; las pruebas eran insuficientes, de modo que urgía un examen más cuidadoso.

Brown planteó la búsqueda de interpretaciones alternativas. El catión norbornilo, por ejemplo, podría no ser un ion puente, sino un par de carbocationes abiertos en equilibrio; es decir, IV y V no son estructuras contribuyentes a un híbrido de resonancia, sino dos compuestos diferentes en equilibrio mutuo. Cada catión puede combinarse con el disolvente: IV en C-1, V en C-2. La sustitución es exclusivamente *exo*, porque la cara *endo* se encuentra en un doblez de la molécula, lo que la protege de un ataque. Las diferencias en velocidad, también, se atribuyen a los factores estéricos. No se trata del hecho de que el sustrato *exo* reaccione con velocidad excepcional, sino de que el *endo* reaccione con *lentitud* extraordinaria, debido al impedimento estérico para la salida del grupo, puesto que está rodeado por una nube de moléculas de disolvente.

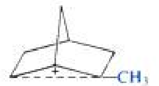
Para probar estas hipótesis de alternativas, se ha trabajado muchísimo, tanto Brown como otros. Se sabe, por ejemplo, que el clorhidrato de canfeno sufre etanólisis con una velocidad 6000 veces mayor que el cloruro de *t*-butilo, y se ha atribuido a la ayuda anquimérica con formación de un ion puente. Brown recalcó que había sido elegido el patrón

de comparación equivocado: demostró que varios cloruros de ciclopentilo (3°) sustituidos (examínese con cuidado la estructura del clorhidrato de canfeno) *también* reaccionan mucho más velozmente que el cloruro de *t*-butilo. Atribuyó estas reacciones rápidas —incluyendo la del clorhidrato de canfeno— al *alivio de la tensión estérica*. Con la ionización se pierde un ion cloruro y el grupo metilo del carbono con hibridación sp^2 se desplaza al plano del anillo; desaparecen así cuatro interacciones sin enlaces; dos para el cloro y dos para el metilo. Resultó evidente entonces, al menos para ciertos sistemas, que no es necesario invocar un ion no clásico para justificar los hechos.

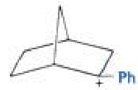
En 1970, Olah dio a conocer la preparación de un catión norbornilo estable en SbF_5—SO_2. Basándose en sus espectros RMN (tanto de ^1H, como de ^{13}C), y Raman, concluyó que efectivamente tiene la estructura no clásica con deslocalización de electrones σ. En cambio, el catión 2-fenilnorbornilo tiene la estructura clásica: este catión bencílico, estabilizado por electrones del anillo bencénico, no necesita formar un puente. El catión terciario, 2-metilnorbornilo, es de carácter intermediario: hay una deslocalización σ *parcial* y, en consecuencia, un puente parcial, pero más débil que en el catión no sustituido. [Es interesante destacar que la deslocalización en 2-metil catión parece no provenir del enlace C(6)—C(1), sino del C(6)—H; Olah describe el lóbulo posterior del enlace carbono-hidrógeno solapando al orbital *p* del C(2).]



Catión norbornilo
Ion puente



Catión 2-metilnorbornilo
Puente parcial



Catión 2-fenilnorbornilo
Ion abierto

Por tanto, aparentemente existen iones no clásicos. Lo que aún falta por establecer es la magnitud de lo que esto implica para las reacciones de solvólisis ordinarias.

PROBLEMAS

1. Interprete detalladamente cada una de las siguientes observaciones:

(a) $CH_3CH_2CH_2CD_2NH_2 \xrightarrow[H_2O]{HONO}$ 1-butanol + 2-butanol

El 2-butanol es $\underset{76.8\%}{CH_3CH_2CHOHCHD_2} + \underset{23.2\%}{CH_3CHOHCH_2CHD_2}$

(b) $CH_3CH_2CD_2CH_2NH_2 \xrightarrow[H_2O]{HONO} \underset{68\%}{CH_3CH_2CD_2CH_2OH} + \underset{23.9\%}{CH_3CH_2CDOHCH_2D}$

$+ \underset{7.7\%}{CH_3CHOHCHDCH_2D} + \underset{0.4\%}{(CH_3CHDCHOHCH_2D + CH_3CDOHCH_2CH_2D)}$

2. Al tratar el hidroperóxido de 1-metil-1-ciclohexilo con ácido se forma un producto de fórmula $C_7H_{14}O_2$, que da positivas las pruebas con CrO_3/H_2SO_4, 2,4-dinitrofenilhidrazina y NaOI. ¿Cuál es una estructura posible para este compuesto y cómo se forma?

3. (a) Describa ensayos químicos sencillos que permitan distinguir entre los posibles productos de la transposición del 1-fenil-1,2-propanodiol (Sec. 32.8). Describa exactamente lo que haría y observaría. (b) Como alternativa, podría usarse el espectro RMN protónica. Describa con detalle lo que esperaría ver en el espectro de cada posible producto.

4. En presencia de una base, los acil-derivados de ácidos hidroxámicos sufren **transposición de Lossen** para dar isocianatos o aminas.



(a) Escriba un mecanismo detallado para el reordenamiento.

(b) El estudio de una serie de compuestos, en los que R y R′ eran grupos fenilo *m*- y *p*-sustituidos, demostró que la reacción es acelerada por sustituyentes que liberan electrones en R y sustituyentes que los atraen en R′. ¿Cómo se explican estos efectos?

5. Al igual que otras oximas, la benzofenonoxima, $C_{13}H_{11}ON$, p.f. 141 °C, es soluble en NaOH acuoso y da un color con cloruro férrico. Cuando se calienta con ácidos, se transforma en un sólido A, $C_{13}H_{11}ON$, p.f. 163 °C, insoluble en NaOH y HCl acuosos.

Después de un calentamiento prolongado de A con NaOH acuoso, se separa un líquido B que se recoge mediante destilación con arrastre de vapor. La acidificación del residuo acuoso precipita un sólido blanco C, p.f. 120-121 °C.

El compuesto B, p.e. 184 °C, es soluble en HCl diluido. Al enfriar bien esta solución y tratarla, sucesivamente, con $NaNO_2$ y β-naftol, se forma un sólido rojo. B reacciona con anhídrido acético para dar un compuesto que funde a 112.5-114 °C.

(a) ¿Cuál es la estructura de A? La transformación de benzofenonoxima en A ilustra una reacción, denominada de **Beckmann**. (b) ¿A qué clase general de reacciones pertenece esta transformación? (c) Sugiera pasos probables, todos conocidos, para esta transformación (*Indicación*: Véanse Secciones 5.25 y 11.10.)

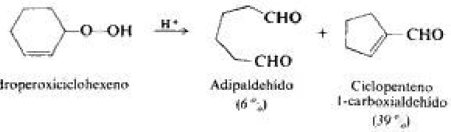
(d) Aparte de ácidos como el sulfúrico, hay otros compuestos que «catalizan» esta reacción. ¿Cómo haría este trabajo el PCl_5? ¿El cloruro de tosilo?

(e) ¿Qué producto(s) correspondientes a A cabe esperar de una transformación similar de la acetonoxima; de la acetofenonoxima; de la *p*-nitrobenzofenonoxima; de la metil *n*-propil cetoxima?

(f) ¿Cómo procedería para identificar cada uno de los productos en (e)?

(g) La caprolactama (Problema 13, Cap. 36) se prepara por la reacción recién descrita. ¿Con qué cetona debe comenzar el proceso?

6. (a) Desarrolle todos los pasos de los mecanismos probablemente implicados en la transformación siguiente. (*Indicación*: Recuerde Sec. 25.5.)



3-Hidroperoxiciclohexeno — Adipaldehído (6 %) — Ciclopenteno 1-carboxialdehído (39 %)

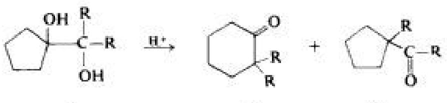
(b) Aquí se ilustra una diferencia importante en aptitud migratoria. ¿Cuál es?

7. La urea es convertida en nitrógeno y carbonato usando hipohalogenitos. Dado el hecho de que la hidracina, $H_2N—NH_2$, es oxidada también por hipohalogenitos a nitrógeno, demuestre que esta reacción de la urea, según Hofmann, es sencillamente un ejemplo de la degradación de amidas.

$$H_2N—\underset{\underset{O}{\|}}{C}—NH_2 \xrightarrow{Br_2,\ OH^-} N_2 + CO_3^{2-} + Br^-$$

8. El tratamiento de triarilmetanoles, Ar_3COH, con peróxido de hidrógeno acidulado genera una mezcla 50:50 de cetona, ArCOAr, y fenol ArOH. (a) Desarrolle todos los pasos para un mecanismo plausible de esta reacción. (b) Prediga los productos principales que se obtendrían de *p*-metoxitrifenilmetanol, *p*-$CH_3OC_6H_4(C_6H_5)_2COH$. Id., de *p*-clorotrifenilcarbinol.

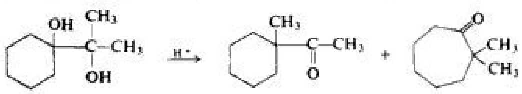
9. (a) Al ser tratado con ácido, I ($R = C_2H_5$) da II y III. Indique todos los pasos de estas transformaciones.



I II III

(b) Explique el hecho de que I sólo da II, si $R = C_6H_5$.

(c) Indique los pasos más probables para la transformación siguiente:



(d) Formule los productos de la transposición pinacólica del 2,3-difenil-2,3-butanodiol; del 3-fenil-1,2-propanodiol. Describa un ensayo químico sencillo capaz de indicar si su predicción fue correcta o no.

10. Cuando se disuelve en $HSO_3F—SbF_5—SO_2$, el glicol 1,3-propanodiol se convierte rápidamente en propionaldehído. Escriba todos los pasos de un mecanismo probable para esta reacción.

11. El análisis espectroscópico por cromatografía en capa delgada ha demostrado que durante la reacción de pinacoles, como 1,1,2,2-tetrafenil-1,2-etanodiol, se generan epóxidos, aunque no se encuentren en el producto final. Lo más probable parece ser que estos epóxidos sean una vía sin salida por la que se pierden muchas moléculas, antes de que se forme finalmente la pinacolona. (a) ¿Cómo se forman estos epóxidos? (b) ¿Qué les sucede en el medio reaccionante?

12. En la etapa oxidante de la hidroboración-oxidación, los alquilboranos se convierten en boratos de alquilo, que se hidrolizan a alcoholes. Se ha sugerido que la generación de boratos implica el reactivo HOO^-.

$$H_2O_2 + OH^- \overset{(1)}{\rightleftharpoons} HOO^- + H_2O$$

$$\underset{\text{Trialquilborano}}{R_3B} + 3HOO^- \xrightarrow{(2)} \underset{\text{Borato de alquilo}}{(RO)_3B} \xrightarrow{(3)} 3ROH$$

(a) Desarrolle todos los pasos de un mecanismo posible para la etapa (2), la formación del borato.

(b) ¿Cuál fue su conclusión (Problema 17.9, Sec. 17.11) en relación con la probable estereoquímica de la etapa oxidante de la hidroboración-oxidación? ¿Es el mecanismo propuesto en (a) consecuente con esta estereoquímica?

13. Se trató $ArCH_2{}^{14}CH_2NH_2$ marcada con HONO y el $ArCH_2CH_2OH$ obtenido se oxidó a ArCOOH. La fracción de radiactividad original encontrada en el ArCOOH dependió de la naturaleza de Ar: p-$NO_2C_6H_4$ 8 %; C_6H_5 27 %; p-$CH_3OC_6H_4$ 45 %. ¿Cómo se explican estos resultados?

14. Clair Collins (Laboratorio Nacional de Oak Ridge) preparó por triplicado acetato de 1,1,2-trifeniletilo marcado con ^{14}C (se indica como C*) y estudió las reacciones (1) a (3) en ácido acético

$$(1)\qquad Ph_2CH{-}\underset{OAc}{C^*HPh} \xrightarrow{HOAc} \underset{50\,\%}{Ph_2CH{-}\underset{OAc}{C^*HPh}} + \underset{50\,\%}{Ph_2C^*H{-}\underset{OAc}{CHPh}}$$

$$(2)\qquad Ph_2CH{-}\underset{OAc}{CHPh^*} \xrightarrow{HOAc} \underset{33\,\%}{Ph_2CH{-}\underset{OAc}{CHPh^*}} + \underset{67\,\%}{Ph^*PhCH{-}\underset{OAc}{CHPh}}$$

$$(3)\qquad Ph_2CH{-}\underset{OAc^*}{CHPh} \xrightarrow{HOAc} Ph_2CH{-}\underset{OAc}{CHPh}$$

común. El producto del equilibrio de (1) y (2) tiene la distribución del marcaje que se indica. Se observó que la velocidad de intercambio del acetato (3) es *idéntica* a las velocidades de (1) y (2).

Collins concluyó que en este sistema en particular *no* están involucrados iones puente.

(a) Explique con detalle cómo se justifica dicha conclusión. Muestre lo que probablemente sucede. (Entre otras cosas, ¿qué resultado sería de esperar si *estuviera* implicado un ion puente?

(b) ¿Por qué es de esperar que este sistema difiera del sistema del 3-fenil-2-butilo?

15. Explique con detalle cada uno de los siguientes conjuntos de observaciones.

(a) El compuesto IV reacciona con ácido acétido 1200 veces más rápido que el tosilato de etilo, y

$$\underset{IV}{(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2OTs} \xrightarrow{HOAc} \underset{V}{(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2OAc} +$$



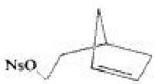
VI

no sólo da V, sino también VI. Cuando se utiliza el compuesto marcado IVa, el producto V está formado con cantidades iguales de Va y Vb.

$$\underset{IVa}{(CH_3)_2C{=}CHCH_2CD_2OTs} \qquad \underset{Va}{(CH_3)_2C{=}CHCH_2CD_2OAc}$$

$$\underset{Vb}{(CH_3)_2C{=}CHCD_2CH_2OAc}$$

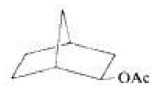
(b) El derivado del ciclopenteno VII (ONs = p-nitrobencenosulfonato) sufre solvólisis en ácido acético con velocidad 95 veces mayor que el compuesto saturado análogo (VIII) y da acetato de *exo*-norbornilo (IX).



VII

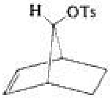


VIII

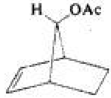


IX

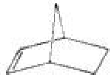
(c) El tosilato de *anti*-7-norbornileno (X) reacciona con ácido acético 10^{11} veces más rápido que



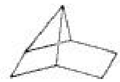
X



XI



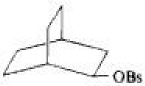
XII



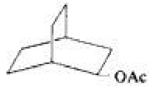
XIII

el análogo saturado y da acetato de *anti*-7-norbornileno (XI) con *retención* de la configuración. La solvólisis de X, en presencia de $NaBH_4$, da XII y XIII.

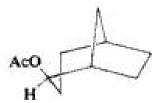
16. (a) Estudiamos (Sec. 32.11) que el brosilato de *exo*-norbornilo ópticamente activo reacciona con ácido acético para dar acetato de *exo*-norbornilo inactivo. El brosilato relacionado XIV reacciona en forma similar para dar XV. En este caso, sin embargo, el brosilato ópticamente activo de acetato ópticamente *activo*. Curiosamente, la racemización completa en la reacción del norbornilo y la



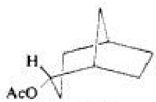
XIV



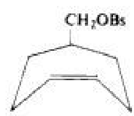
XV



XVI



XVII



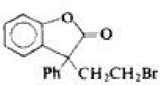
XVIII

retención completa de este problema se consideran como evidencia del mismo comportamiento fundamental. ¿Qué explicación común puede darse a todas las observaciones recién descritas? [*Indicación*: Véase, también, la parte (b).]

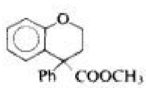
(b) El brosilato XIV también da XVI, pero nada de XVII. Cuando XIV es ópticamente activo, también lo es el XVI que se obtiene. ¿Cómo concuerdan estos hechos con su respuesta a (a)?

(c) El brosilato XVIII reacciona con ácido acético 30 veces más rápido que el compuesto saturado correspondiente y da XVII (ópticamente inactivo), pero no da nada de XVI. ¿Cómo se explican estas observaciones?

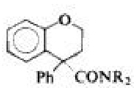
17. El tratamiento de XIX con $NaOCH_3$ da el producto XX; el tratamiento de XIX con R_2NH da el producto XXI correspondiente. Escriba todos los pasos del mecanismo más probable para estas transposiciones.



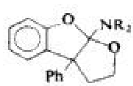
XIX



XX



XXI



XXII

De la reacción de XIX con R_2NH también se logra XXII. ¿Cómo se forma XXII? ¿Qué importancia general tiene su aislamiento?

33

Orbitales moleculares. Simetría orbital

33.1 Teoría de los orbitales moleculares

La estructura de las moléculas se comprende mejor mediante la mecánica cuántica. Los cálculos mecanicocuánticos son enormemente complejos, por lo que se han desarrollado varios métodos de aproximación para simplificar las matemáticas. A menudo, el método más útil para el químico orgánico se basa en el concepto de *orbitales moleculares*: orbitales que no se centran sobre núcleos individuales, sino en torno a todos los que conforman la molécula.

¿Cómo son los distintos orbitales de una molécula? ¿Cuál es su orden de estabilidad? ¿Cómo se distribuyen los electrones entre ellos? Son éstas las materias que debemos conocer si queremos comprender las estabilidades relativas de las moléculas. Por ejemplo, ¿por qué algunas de ellas son aromáticas? Son éstos los hechos que debemos conocer si queremos explicar el curso de muchas reacciones químicas: su estereoquímica, por ejemplo, y lo fácil o difícil de su realización. Incluso, si han de suceder o no.

No estamos en condiciones de aprender a hacer cálculos mecanicocuánticos, pero podemos ver los resultados de algunos de estos cálculos y también aprender cómo usarlos.

En consecuencia, en este capítulo veremos lo que se entiende por una *fase* de un orbital y lo que son orbitales *enlazantes* y *antienlazantes*. Trataremos también, aunque no de forma matemática, qué hay detrás de la regla $4n + 2$ de Hückel para la aromaticidad. Finalmente, analizaremos un desarrollo reciente y absolutamente fundamental en la teoría de la química: la aplicación del concepto de *simetría orbital* a la comprensión de reacciones orgánicas.

33.2 Ecuaciones de onda. Fase

En nuestra primera descripción de la estructura atómica y molecular establecimos que los electrones no sólo presentan propiedades de partículas, sino también de ondas. Debemos examinar algo más de cerca el carácter ondulatorio de los electrones para poder relacionarlo con el enlace químico. Veamos primero algunas propiedades generales de las ondas.

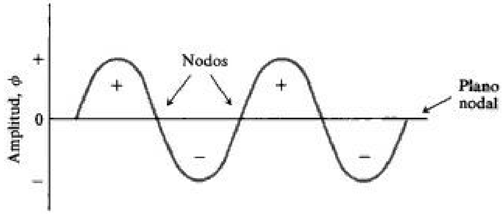


Fig. 33.1 Ondas estacionarias. Los signos + y − indican fases relativas.

Consideremos las *ondas estacionarias* generadas por la vibración de una cuerda fija por ambos extremos. Por ejemplo, la onda generada por pulsación de una cuerda de guitarra (Fig. 33.1). A medida que procedemos horizontalmente de izquierda a derecha a lo largo de la cuerda, observamos que el desplazamiento vertical, la *amplitud* de la onda, aumenta en una dirección, pasa por un máximo, decrece a cero y luego aumenta nuevamente en dirección opuesta. Los lugares en los que la amplitud es cero son los *nodos*. En la figura 33.1, éstos se encuentran en un plano, el *plano nodal*, perpendicular al del papel. Los desplazamientos por encima y por debajo de este plano corresponden a *fases* opuestas de la onda. Para distinguirlas, le asignamos arbitrariamente signos algebraicos a la amplitud. Por ejemplo, más para el desplazamiento hacia arriba y menos para el desplazamiento hacia abajo. Si superponemos ondas similares exactamente *fuera de fase*, es decir, con los máximos de una alineados con los mínimos de la otra, ambas se anularían, la suma de sus amplitudes, + y −, sería cero.

La ecuación diferencial que describe la onda es una *ecuación de onda*, cuya solución da la amplitud, ϕ, como una función, $f(x)$, de la distancia, x, a lo largo de la onda. Esta función es una *función de onda*.

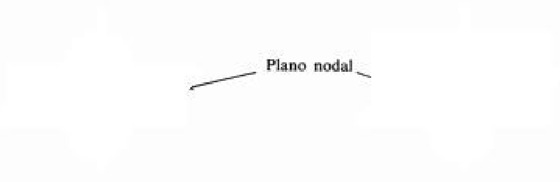
Pues bien, las ondas de electrones se describen por una ecuación de onda de la misma forma general que la de las ondas de cuerdas. Las funciones de onda que son soluciones aceptables para esta ecuación dan nuevamente la amplitud, ϕ, pero esta vez no como función de una sola coordenada, sino de las tres necesarias para describir un movimiento en tres dimensiones. Estas funciones de onda de electrones son las que llamamos *orbitales*.

Toda ecuación de onda tiene un *conjunto* de soluciones —de hecho, infinitas—, cada una de las cuales corresponde a un nivel energético diferente. Por consiguiente, resulta que el *quanto* es una consecuencia natural de las matemáticas.

Al igual que la onda de una cuerda, la de un electrón también puede tener nodos, en los que la amplitud es cero. La amplitud tiene signos opuestos en lados opuestos del nodo, es decir, la onda es de fases opuestas. Es de especial interés para nosotros el hecho de que entre

ambos lóbulos de un orbital *p* se encuentra un plano nodal que es perpendicular al eje del orbital (Fig. 33.2). Ambos lóbulos son de fase opuesta, lo que a menudo se indica con los signos + y −.

De la manera en que se utilizan aquí, estos signos no tienen nada que ver con cargas: sólo indican que la amplitud es de signo algebraico opuesto en los dos lóbulos. Para evitar confusiones, mostraremos los lóbulos como azules y grises: dos azules son de igual fase, ambos más o ambos menos, sin importar cuál. También son de igual fase dos verdes: si uno es azul y el otro gris, son de fases opuestas.



(*a*) (*b*)

Fig. 33.2 El orbital *p*. Ambos lóbulos son de fase opuesta, lo que se indica mediante signos + o − (*a*), o por medio de un color (*b*).

La amplitud de una onda, ϕ, *es* el orbital. Sin embargo, como suele ser cierto para ondas, lo que tiene significado físico es el cuadrado de la amplitud, ϕ^2. Para ondas de electrones, ϕ^2 representa la probabilidad de encontrar un electrón en un lugar particular. Los círculos difusos o simples esferas que dibujamos para ilustrar las «formas» de orbitales son representaciones aproximadas del espacio, dentro del cual ϕ^2 tiene un valor específico; por ejemplo, el espacio en el que permanece un electrón el 95 % del tiempo. Cualquiera que sea el signo de ϕ, ϕ^2 es siempre positivo, por supuesto, lo que tiene sentido, ya que una probabilidad no puede ser negativa. La práctica corriente es dibujar los lóbulos de un orbital *p* para representar ϕ^2; si se agregan los signos + o −, o si se sombrea un lóbulo y el otro no, sólo tiene por objeto señalar los signos relativos de ϕ.

33.3 Orbitales moleculares. Método CLOA

Como químicos, imaginamos las moléculas como un conjunto de átomos unidos entre sí mediante enlaces, que consideramos debidos al solapamiento de un orbital atómico de un átomo con el de otro. Se forma así un orbital nuevo ocupado por un par de electrones de espines opuestos. Cada electrón es atraído por ambos núcleos positivos, y el aumento de la atracción electrostática le da al enlace su firmeza, es decir, estabiliza la molécula en relación con los átomos aislados.

Este modelo cualitativo tan acertado es semejante al enfoque mecanicocuántico más conveniente de los orbitales moleculares: **el método de la combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA)**. Hemos supuesto que las formas y direcciones de los orbitales de enlaces guardan una relación simple con las formas y direcciones de los orbitales atómicos. El método CLOA hace la misma suposición *matemáticamente*: para calcular un orbital molecular aproximado, ψ, se emplea una *combinación lineal* (es decir, una combinación por medio de una adición o sustracción) de orbitales atómicos.

$$\psi = \phi_A + \phi_B$$

en donde ψ es el orbital molecular
ϕ_A es el orbital atómico A
ϕ_B es el orbital B

El razonamiento para esta suposición es sencilla: cuando el electrón se encuentra cerca del átomo A, ψ se parece a ϕ_A; cuando el electrón se halla cerca del átomo B, ψ se asemeja a ϕ_B.

Pues bien, esta combinación sólo es *efectiva* —esto es, el orbital molecular es apreciablemente más estable que los atómicos—, si los orbitales atómicos ϕ_A y ϕ_B:

(a) se solapan considerablemente;
(b) son de energía comparable, y
(c) tienen la misma simetría en torno al eje del enlace.

Estos requisitos pueden justificarse matemáticamente. Cualitativamente, podemos decir que: si no hay un solapamiento considerable, la energía de ψ es igual a la de ϕ_A o a la de ϕ_B; si las energías de ϕ_A y ϕ_B son muy diferentes, la de ψ es esencialmente la del orbital atómico más estable. En cualquiera de estos casos, no hay estabilización significativa y, en consecuencia, no hay formación de enlace.

Cuando hablamos de la simetría de orbitales, nos referimos a las fases relativas de los lóbulos y a su distribución espacial. Para apreciar el significado del requisito (c), el de que los orbitales que se solapen tienen la misma simetría, estudiemos un ejemplo: fluoruro de hidrógeno. Se puede describir esta molécula como el resultado del solapamiento del orbital *s* del hidrógeno con un *p* del flúor. En la figura 33.3(*a*) empleamos el orbital $2p_x$, en que la coordenada *x* es el eje H-F. El orbital *s* azul solapa el lóbulo azul del orbital *p*, formándose un enlace. En cambio, si usamos el orbital $2p_z$ (o $2p_y$), como se ilustra en la figura 33.3(b), se



(*a*) (*b*)

Fig. 33.3 La molécula de fluoruro de hidrógeno: dependencia del solapamiento de la simetría orbital. (*a*) El solapamiento de lóbulos de igual fase conduce a formación de enlace. (*b*) Solapamientos positivo y negativo se anulan mutuamente.

produciría el solapamiento de *ambos* lóbulos, más y menos, con lo que se anularían; es decir, la integral del solapamiento positivo se anularía exactamente con la integral del negativo, con lo que el efecto neto sería que *no hay solapamiento*, y por tanto no hay formación de enlace. La dependencia entre solapamiento y fase es fundamental en la formación del enlace químico.

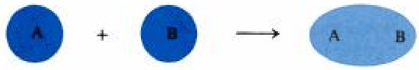
33.4 Orbitales enlazantes y antienlazantes

La mecánica cuántica enseña que la combinación lineal de dos funciones no da una, sino *dos* combinaciones, y por tanto *dos* orbitales moleculares: uno *enlazante*, más estable que los atómicos que lo originaron, y uno *antienlazante*, menos estable que los que lo originaron

$\psi_+ = \phi_A + \phi_B$ Orbital enlazante: *estabiliza la molécula*

$\psi_- = \phi_A - \phi_B$ Orbital antienlazante: *desestabiliza la molécula*

Por ejemplo, pueden sumarse dos orbitales *s*,



s *s* Orbital σ *Enlanzante*

o bien pueden restarse.



s *s* Orbital σ^* *Antienlazante*

De un modo general, podemos apreciar por qué deben existir dos combinaciones. Puede haber hasta dos electrones en cada uno de los orbitales atómicos componentes, lo que da un total de cuatro electrones: se necesitan dos orbitales moleculares para acomodarlos.

La figura 33.4 ilustra esquemáticamente las formas de los orbitales moleculares, tanto enlazantes, como antienlazantes, que resultan del solapamiento de varios tipos de orbitales atómicos. Reconocemos los orbitales enlazantes σ y π, aunque hasta ahora no hemos indicado que los dos lóbulos del orbital π son de fase opuesta. Vemos que un orbital antienlazante tiene un plano nodal perpendicular al eje del enlace y que pasa entre los núcleos atómicos. Resulta así que el orbital antienlazante sigma, σ^*, consta de dos lóbulos de fase opuesta, mientras que el pi antienlazante, π^*, consta de cuatro.

Los electrones en un orbital enlazante se encuentran concentrados en la región entre los núcleos, donde pueden ser atraídos por estos últimos; el aumento en atracción electrostática disminuye la energía del sistema. En cambio, en el orbital antienlazante los electrones *no* se concentran entre los núcleos; en el plano nodal la carga de electrones es cero. Los electrones se encuentran durante la mayor parte del tiempo más alejados de un núcleo que en un átomo separado. Hay una disminución de la atracción electrostática y un aumento de la repulsión entre los núcleos: la energía del sistema es más alta que la de los átomos separados. *Los electrones que se hallan en un orbital enlazante tienden a mantener los átomos unidos, mientras que los que se encuentran en un orbital antienlazante tienden a forzarlos a que se separen.*

A primera vista puede parecer extraño que los electrones en ciertos orbitales puedan debilitar el enlace. ¿No sería mejor *cualquier* atracción electrostática que ninguna, aunque no fuese óptima? Debemos recordar que aquí nos interesa la energía de disociación de enlaces: no estamos comparando la atracción electrostática en un orbital antienlazante con la falta de aquélla, sino con la más fuerte en los átomos separados.

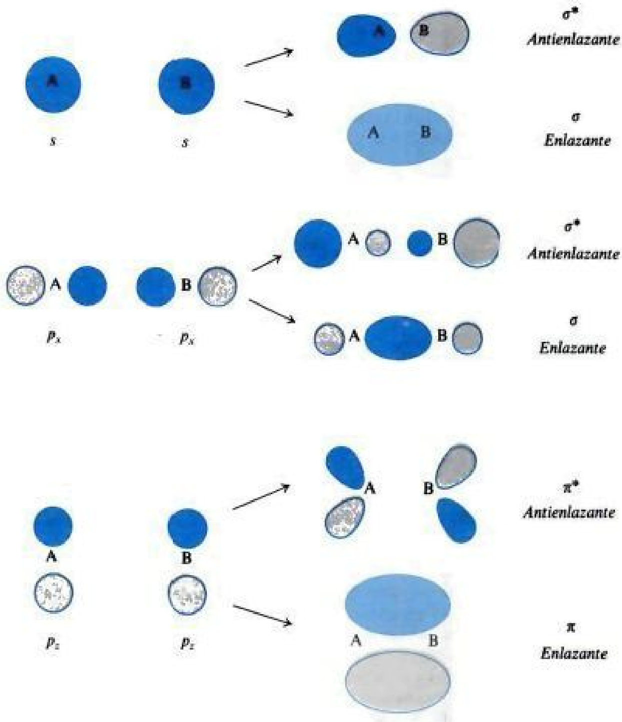


Fig. 33.4 Orbitales enlazantes y antienlazantes.

Además, hay orbitales de un tercer tipo, los *no enlazantes*. Como su nombre indica, los electrones en estos orbitales —pares no compartidos, por ejemplo— no refuerzan ni debilitan la unión entre átomos.

33.5 Configuraciones de electrones de algunas moléculas

Veamos las configuraciones de electrones de algunas moléculas conocidas. Las formas y estabilidades relativas de los diversos orbitales moleculares se calculan por medio de la mecánica cuántica, nosotros simplemente utilizaremos los resultados de estos cálculos. Imaginamos los núcleos ubicados en sus lugares correspondientes, en torno a los cuales se han trazado los orbitales moleculares, y comencemos a introducir electrones en éstos. Al hacerlo, seguimos las mismas reglas utilizadas para construir configuraciones de electrones

de átomos: sólo pueden haber dos electrones, y de espines opuestos, en cada orbital, llenándose primero los de energía más baja; si hay orbitales de igual energía, cada uno de ellos recibe un electrón antes de que cualquiera de ellos complete un par. Centraremos la atención en los orbitales que contienen electrones π, puesto que son éstos los que interesan primordialmente.

Tenemos dos orbitales moleculares para los electrones π del etileno (Fig. 33.5), ya que son dos las combinaciones lineales de los dos orbitales p disponibles. La línea de puntos de la figura indica el nivel energético no enlazante: debajo de éste se encuentra el orbital π enlazante, y encima, el π^* antienlazante.

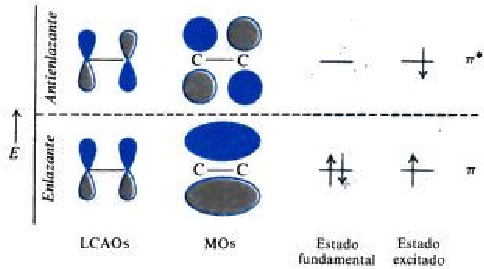


Fig. 33.5 Etileno. Configuración de electrones π en los estados fundamental y excitado.

Una molécula se encuentra normalmente en el estado de energía más baja, el *estado fundamental*. Hemos visto, sin embargo (Sec. 16.5), que la absorción de luz de frecuencias adecuadas (en la región ultravioleta) eleva la molécula a un *estado excitado*, uno de energía más alta. Vemos que los dos electrones π del etileno se encuentran en el orbital π en el estado fundamental, configuración que se especifica π^2, donde el exponente indica el número de electrones en dicho orbital. En el estado excitado se halla un electrón π en el orbital π y el otro, todavía de espín opuesto, ha pasado a ocupar el orbital π^*; esta configuración, $\pi\pi^*$, es, naturalmente, menos estable, puesto que sólo contribuye un electrón a mantener la unión de los átomos, mientras el otro tiende a separarlos.

Para 1,3-butadieno, que tiene cuatro orbitales p componentes, hay cuatro orbitales moleculares para electrones π (Fig. 33.6). La configuración del estado fundamental es $\psi_1{}^2\psi_2{}^2$; es decir, hay dos electrones en cada uno de los orbitales enlazantes, ψ_1 y ψ_2. El más alto de éstos, ψ_2, se parece a dos orbitales π aislados, aunque es de energía algo menor. El orbital ψ_1 abarca los cuatro carbonos: esta deslocalización es la que proporciona la estabilización neta del sistema conjugado. La absorción de luz de la frecuencia adecuada eleva un electrón a ψ_3.

$$\underset{\text{Estado fundamental}}{\psi_1{}^2\psi_2{}^2} \xrightarrow{h\nu} \underset{\text{Estado excitado más bajo}}{\psi_1{}^2\psi_2\psi_3}$$

Observemos a continuación el sistema alílico: catión, radical libre y anión. Hay tres orbitales componentes, uno en cada carbono, cualquiera que sea el número de electrones, y originan tres orbitales moleculares, ψ_1, ψ_2 y ψ_3. Como se indica en la figura 33.7, ψ_1 es

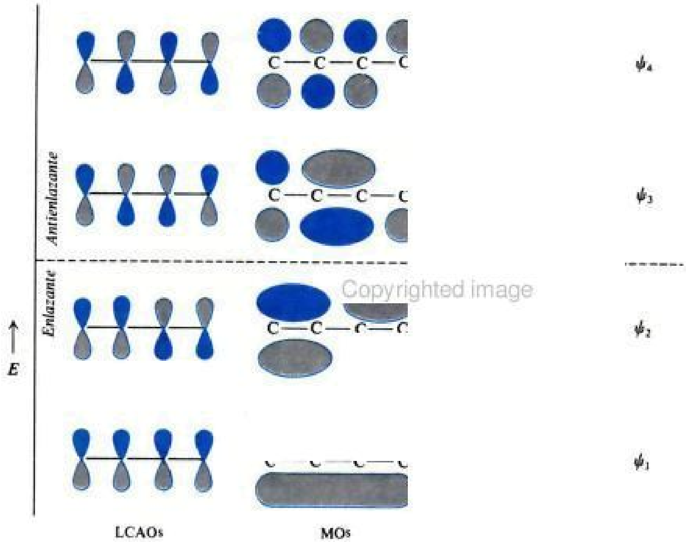


Fig. 33.6 1,3-Butadieno. Configuración de electrones π en los estados fundamental y primero excitado.

enlazante, y ψ_3, antienlazante. El orbital ψ_2 sólo abarca los dos carbonos terminales (hay un nodo en el carbono central) y es de energía igual a la de un orbital p aislado, por lo que es no enlazante.



El catión alilo sólo tiene electrones π en el orbital enlazante, mientras el radical libre también tiene uno en el no enlazante, y el anión tiene dos en este último. El orbital enlazante ψ_1 abarca los tres carbonos y es más estable que un orbital π localizado que sólo involucra a dos carbonos. Esta deslozalización es la responsable de la estabilidad especial de las partículas alílicas. Podemos apreciar la simetría que habíamos atribuido a estas partículas utilizando la teoría de resonancia: ambos extremos de cada una de estas moléculas son equivalentes.

Finalmente, estudiemos el benceno. Hay seis orbitales componentes p, lo que origina seis combinaciones y, en consecuencia, seis orbitales moleculares, de los que sólo consideraremos tres, correspondientes a los tres orbitales moleculares más estables, todos enlazantes

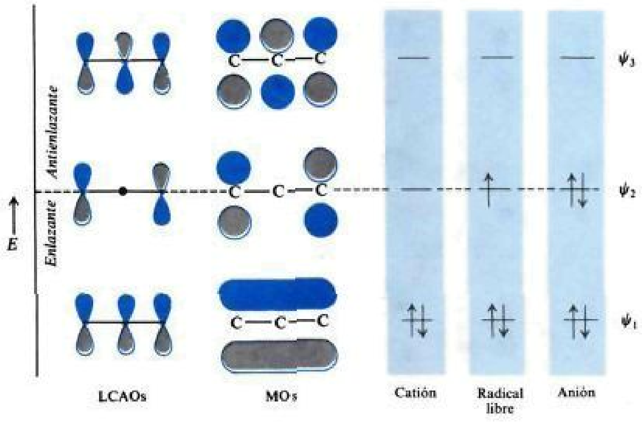
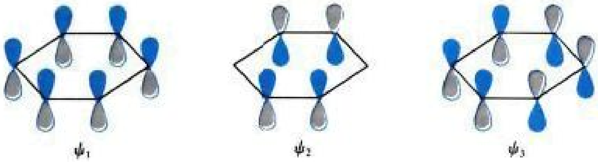


Fig. 33.7 Sistema alílico. Configuración de electrones π en el catión, radical libre y anión.

(Fig. 33.8). Cada uno de ellos contiene un par de electrones, y el más bajo, ψ_1, abarca los seis carbonos. Los orbitales ψ_2 y ψ_3 son de forma diferente, pero de igual energía; en conjunto proporcionan una densidad de electrones igual —como también lo hace ψ_1— en los seis carbonos. En consecuencia, el resultado neto es una molécula muy simétrica con una deslocalización considerable de los electrones π. Sin embargo, esto es sólo parte de la historia. En la sección siguiente estudiaremos más detalladamente por qué el benceno es una molécula tan especial.



Benceno: las tres primeras CLOAs

33.6 Carácter aromático. La regla 4*n* + 2 Hückel

En el capítulo 14 estudiamos la estructura de compuestos aromáticos. Una molécula aromática es plana, con nubes cíclicas de electrones deslocalizados por encima y por debajo de su plano. Para el benceno acabamos de describir los orbitales moleculares que permiten

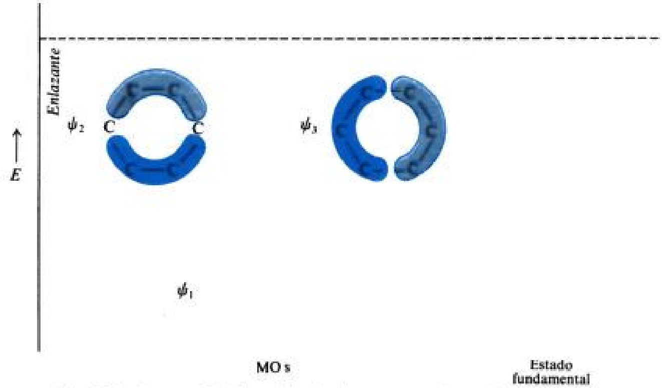


Fig. 33.8 Benceno. Configuración de electrones π en el estado fundamental.

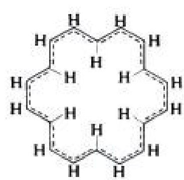
esta deslocalización. Sin embargo, ésta sola no es suficiente. Para el grado especial de estabilidad que llamamos *aromaticidad*, el número de electrones π debe seguir la **regla de Hückel**: *tener un total de* **($4n + 2$) electrones π**.



Catión ciclopropenilo — *Dos electrones π*; Benceno — *Seis electrones π*; Anión ciclopentadienilo — *Seis electrones π*; Catión cicloheptatrienilo — *Seis electrones π*; Dianión ciclooctatetraenilo — *Diez electrones π*

Todos aromáticos

En la sección 13.10 vimos evidencias de estabilidad especial asociada con los números «mágicos» de 2, 6 y 10 electrones π; es decir, con sistemas en los que n vale 0, 1 y 2, respectivamente. El problema 6 del capítulo 16 describía el espectro RMN del ciclooctadecanonaeno, que tiene 18 electrones π (n es 4); 12 protones se encuentran fuera del anillo, están desprotegidos y absorben a campo bajo; pero, debido a la geometría muy particular de esta gran molécula plana, hay seis protones *dentro* del anillo, están protegidos (véase Fig. 16.4, Sec. 16.8) y absorben a campo alto. El espectro es excepcional, pero exactamente correspondiente a lo que se espera de una molécula aromática como ésta.



Ciclooctadecanonaeno
Dieciocho electrones π

Aromático

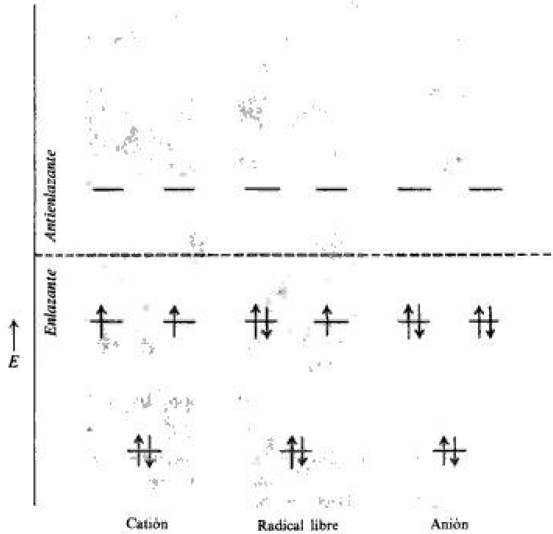


Fig. 33.9 Sistema ciclopentadienilo. Configuración de electrones π en el catión, radical libre y anión.

Hückel (Sec. 13.10) fue un pionero en el campo de la teoría de los orbitales moleculares: desarrolló el método CLOA en su forma más simple. Aún así, los «orbitales moleculares de Hückel» tuvieron un éxito extraordinario en el tratamiento de moléculas orgánicas. Hückel propuso la regla del $4n + 2$, en 1931, que ha sido puesta a prueba en muchas formas desde entonces, y *funciona*. Ahora bien, ¿cuál es el fundamento teórico de esta regla?

Comencemos con el sistema ciclopentadienílico. Cinco carbonos con hibridación sp^2 tienen cinco orbitales p, que originan cinco orbitales moleculares (Fig. 33.9). Hay un solo orbital molecular en el nivel energético más bajo; sobre éste aparecen los orbitales como pares *degenerados*, es decir, pares de orbitales con igual energía. El par degenerado más bajo es enlazante, mientras que los superiores son antienlazantes.

El catión ciclopentadienilo tiene cuatro electrones, dos de los cuales ocupan el orbital más bajo. De los otros dos, entra uno en cada orbital del par degenerado inferior. El radical libre ciclopentadienilo tiene un electrón más, que completa un orbital de este par. El anión tiene aún un electrón más, que llena el otro orbital del par; los seis electrones π del anión ciclopentadienilo *son justo suficientes para completar todos los orbitales enlazantes*. Menos de seis dejan incompletos orbitales enlazantes; más de seis tendrían que recurrir a los antienlazantes; seis electrones π proporcionan el máximo poder enlazante y, en consecuencia, una estabilidad máxima.

La figura 33.10 ilustra los orbitales moleculares para anillos con cinco, seis y siete carbonos con hibridación sp^2. Observamos el mismo esquema para todos ellos; un solo orbital en el nivel más bajo y por encima una serie de pares degenerados. Se necesitan $(4n + 2)$ electrones π para *llenar* un conjunto de estos orbitales enlazantes; dos electrones para el orbital más bajo y cuatro para cada uno de los n pares degenerados. Tal configuración de electrones se ha comparado con la configuración de gas noble de un átomo, con su capa cerrada. Estas capas de orbitales moleculares completos son las que confieren aromaticidad a estas moléculas.

Antienlazante

Enlazante

↑ *E*

Anión ciclopentadienilo

Benceno

Fig. 33.10 Compuestos aromáticos con seis electrones π. electrones π en el anión ciclopentadienilo, en y en cicloheptatrienilo.

En el problema 13.6 (Sec. 13.10) se vio que el catión estable: 20 kcal/mol más estable incluso que el catión alilo. libre ciclopropenilo, *ni* el anión son particularmente estables; de ser muy *inestable*. El catión tiene el número de Hückel de dos π



Catión ciclopropenilo
Dos electrones π
Aromático



Radical libre ciclopropenilo
Tres electrones π



electrones π

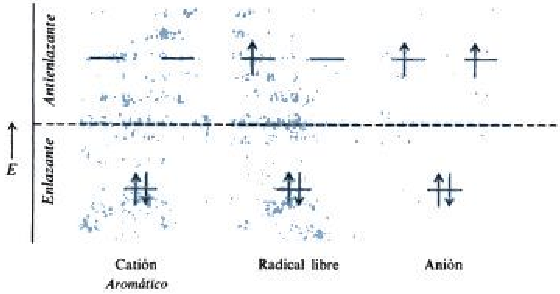


Fig. 33.11 Sistema del ciclopropenilo. Configuración de electrones π en el catión, en el radical libre y en el anión.

aromático. También en este caso resulta la aromaticidad del llenado de una capa de orbitales moleculares (Fig. 33.11).

En el sistema alílico (Fig. 33.7) los electrones tercero y cuarto entran en un orbital no enlazante, mientras que aquí entran en orbitales antienlazantes, por lo que tanto el radical libre como el anión ciclopropenilo son menos estables que sus análogos de cadena abierta. Para el anión ciclopropenilo en particular, con dos electrones en orbitales antienlazantes, se deduce por medio de cálculos sencillos que no hay estabilización neta por deslocalización, es decir, la resonancia es cero. Algunos cálculos indican incluso que la molécula es aún menos estable que en el caso que no presentara conjugación. Dichas moléculas cíclicas, en las que la deslocalización de hecho conduce a una *des*estabilización, no sólo no son aromáticas, sino que son *anti*aromáticas.

33.7 Simetría orbital y la reacción química

Una reacción química implica cruzar una barrera de energía. Al cruzarla, las moléculas reaccionantes buscan el camino más fácil: una trayectoria baja, para evitar tener que trepar más de lo necesario; y una trayectoria ancha, para evitar restricciones muy grandes en el arreglo de los átomos. A medida que la reacción progresa, se produce un cambio en las uniones entre los átomos, de los enlaces de los reaccionantes a los de los productos. El enlazamiento es un factor estabilizador: cuanto más firme sea, más estable será el sistema. Si la reacción sigue el camino más expedito, debe suceder de modo que *se mantenga un enlazamiento máximo durante el proceso*. Ahora bien, según imaginamos los enlaces, éstos resultan del solapamiento de orbitales, lo que requiere que partes de orbitales diferentes ocupen el mismo espacio, y que sean *de igual fase*.

Esta línea de raciocinio parece perfectamente lógica. Sin embargo, su idea central, la de que una reacción puede ser controlada por la simetría orbital, fue revolucionaria y representa uno de los pasos verdaderamente importantes en el avance de la teoría química. En el desarrollo de este concepto participó un número considerable de investigadores: K. Fukui, en Japón; H. C. Longuet-Higgins, en Gran Bretaña. Sin embargo, los químicos orgánicos reconocieron el poder de este enfoque principalmente por medio de una serie de publicaciones aparecidas en 1965, de R. B. Woodward y Roald Hoffmann (Universidad de Harvard). Woodward, Hoffmann y Fukui recibieron los tres el premio Nobel por estos trabajos.

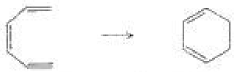
En química orgánica es muy corriente que la teoría quede rezagada con respecto a los resultados experimentales: se acumula gran cantidad de hechos, para proponer luego una teoría que los explique. Es éste un procedimiento perfectamente aceptable y muy valioso. No obstante, ha ocurrido exactamente lo contrario con la simetría orbital: la teoría se encontró con las matemáticas y, lo que se necesitaba, era el chispazo del genio que comprendiera su aplicabilidad a reacciones químicas. Los antecedentes eran escasos, y Woodward y Hoffmann hicieron *predicciones* que han sido confirmadas desde entonces por los experimentos. Todo esto es particularmente convincente, porque las predicciones eran del tipo considerado «arriesgado»; es decir, los fenómenos pronosticados parecían improbables desde cualquier punto de vista que no fuera la teoría que se estaba probando.

Los efectos de la simetría orbital se observan en las reacciones *concertadas*, o sea, en reacciones en las que se rompen y forman simultáneamente varios enlaces. Woodward y Hoffmann formularon «reglas» y describieron ciertas trayectorias de reacción como *permitidas por la simetría*, y otras como *prohibidas por la simetría, todo lo cual sólo es aplicable a reacciones concertadas*, y se refiere a la facilidad relativa con la cual se realizan. Una reacción «prohibida por la simetría» es simplemente una donde el mecanismo concertado es muy difícil, tan difícil que, si ha de haber alguna reacción, ésta probablemente seguirá un curso enteramente diferente: un curso concertado distinto permitido por la simetría; o, si no existe esta posibilidad, mediante un mecanismo —por etapas— no concertado. En el breve estudio que sigue, y en los problemas que se fundamentan en él, no tenemos espacio para presentar las pruebas que indican que cada una de las reacciones es, efectivamente, concertada. Sin embargo, *debe haber* dichas pruebas y reunirlas es a menudo el trabajo más difícil del investigador.

Tampoco disponemos de espacio para un tratamiento completo y riguroso de las reacciones concertadas, que considera la correlación de la simetría entre todos los orbitales moleculares de los productos. Centraremos la atención en ciertos orbitales clave que contienen los electrones «de valencia» de las moléculas. Veremos que incluso este enfoque simplificado es tremendamente poderoso: es muy gráfico y en algunos casos puede dar información que no da el estudio más detallado.

33.8 Reacciones electrocíclicas

Un polieno conjugado puede sufrir, por la influencia del calor o la luz, una isomerización que forma un compuesto cíclico con un enlace simple entre los carbonos terminales del sistema conjugado original. Desaparece un doble enlace y los restantes se desplazan; 1,3,5-hexatrienos, por ejemplo, dan 1,3-ciclohexadienos:



Un 1,3,5-hexatrieno Un 1,3-ciclohexadieno

También puede producirse el proceso inverso: se rompe un enlace simple, con lo que un compuesto cíclico genera un polieno de cadena abierta. Así, por ejemplo, se convierten ciclobutienos en butadienos:



Un ciclobuteno Un 1,3-butadieno

Estas interconversiones se conocen como **reacciones electrocíclicas**.

La estereoquímica de las reacciones electrocíclicas nos interesa fundamentalmente. Para observarla, debemos elegir moléculas sustituidas adecuadamente. Consideremos primero la interconversión de 3,4-dimetilciclobuteno y de 2,4-hexadieno (Fig. 33.12). El ciclobuteno

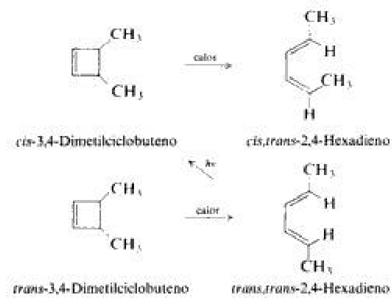


Fig. 33.12 Interconversiones de los 3,4-dimetilciclobutenos y 2,4-hexadienos.

presenta isómeros *cis* y *trans*, mientras el hexadieno existe en tres formas: *cis,cis; cis,trans;* y *trans,trans*. Podemos apreciar que *cis*-ciclobuteno sólo da uno de los tres dienos isómeros y que el *trans*-ciclobuteno da un isómero diferente; en consecuencia, la reacción es *completamente estereoselectiva* y *completamente estereoespecífica*. Es más, la ciclación fotoquímica del *trans,trans*-dieno da un ciclobuteno diferente al que se formó por apertura térmica (promovida por el calor) del anillo.

Igualmente, las interconversiones de los dimetilciclohexadienos y 2,4,6-octatrienos son estereoselectivas y estereoespecíficas (Fig. 33.13). También en este caso son estereoquímicamente diferentes las reacciones térmicas y fotoquímicas. Si examinamos cuidadosamente las estructuras, observamos algo más: la estereoquímica de las interconversiones trieno-ciclohexadieno es *opuesta* a la de las interconversiones dieno-ciclobuteno. Para las reacciones térmicas, por ejemplo, los grupos metilo *cis* del ciclobuteno pasan a *cis* y *trans* en el dieno: los grupos metilo *cis* del ciclohexadieno pasan a *trans* y *trans* en el trieno correspondiente.

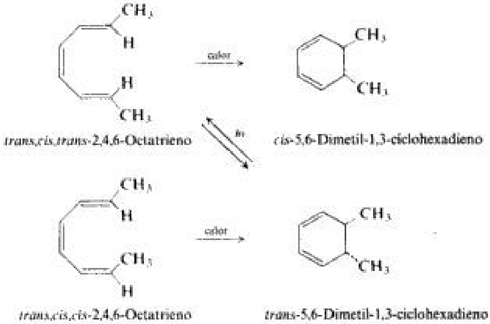
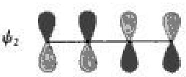


Fig. 33.13 Interconversiones de 2,4,6-octatrienos y 5,6-dimetil-1,3-ciclohexadienos.

En consecuencia, las reacciones electrocíclicas son completamente estereoselectivas y estereoespecíficas: la estereoquímica exacta depende de dos cosas: (a) del número de dobles enlaces en el polieno, y (b) de si la reacción es térmica o fotoquímica. Es uno de los triunfos de la teoría de la simetría orbital el hecho de poder explicar todos estos resultados: en realidad, la mayoría de los ejemplos fueron *anticipados* por Woodward y Hoffmann antes de conocerse los hechos.

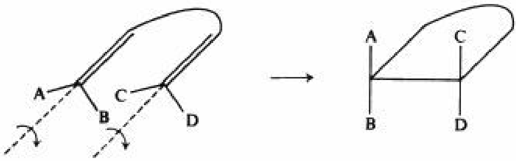
Es más fácil examinar estas interconversiones desde el punto de vista de la ciclación. De acuerdo con el principio de la reversibilidad microscópica, todo lo que sea válido para esta reacción debe ser igualmente aplicable a la inversa, o sea, la apertura del anillo. En la ciclación, dos electrones π del poelieno forman un nuevo enlace σ del cicloalqueno; pero, ¿cuáles son estos dos electrones? Fijemos nuestra atención en el *orbital molecular más alto*



Dieno conjugado

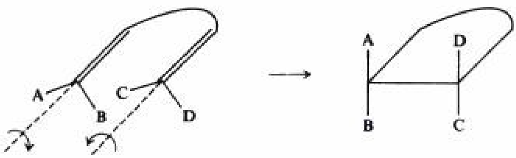
ocupado (OMAO) del polieno. Los electrones que se encuentran en este orbital son los de «valencia» de la molécula: son los menos firmemente sujetos, de modo que son los más móviles durante la reacción.

Comecemos con la ciclación térmica de un butadieno disustituido, RCH=CH—CH=CHR. Habíamos visto (Fig. 33.6) que el orbital más alto ocupado en un dieno conjugado es ψ_2. Los electrones de este orbital formarán el enlace que cierra el anillo. La formación de un enlace requiere de un solapamiento: en este caso de los lóbulos del C-1 y C-4 del dieno, o sea, los carbonos del frente en la figura 33.14. Apreciamos que para colocar estos lóbulos en posición de solapamiento debe producirse una rotación en torno a dos enlaces: C(1)-C(2) y C(3)-C(4), giro que puede realizarse de dos formas diferentes: puede haber un movimiento **conrotatorio**, en el que los enlaces giran en la misma dirección,



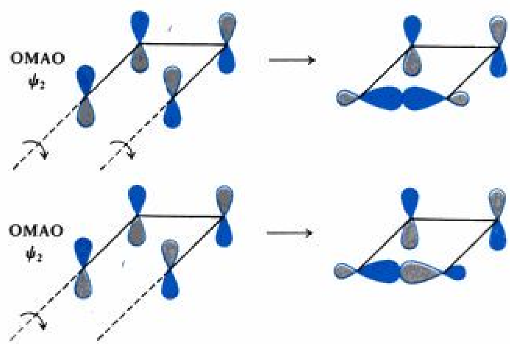
Conrotatorio

o uno **disrotatorio**, en el que los enlaces giran en direcciones opuestas.



Disrotatorio

La figura 33.14 indica que, para este caso, un movimiento conrotatorio junta dos lóbulos de *igual fase*: se produce solapamiento y se forma el enlace. Por otra parte, un movimiento



Conrotatorio: *enlazante*

Disrotatorio: *antienlazante*

Fig. 33.14 Ciclación térmica de un 1,3-butadieno a un ciclobuteno. El movimiento conrotatorio conduce a una reacción con formación de enlace. El movimiento disrotatorio es antienlazante.

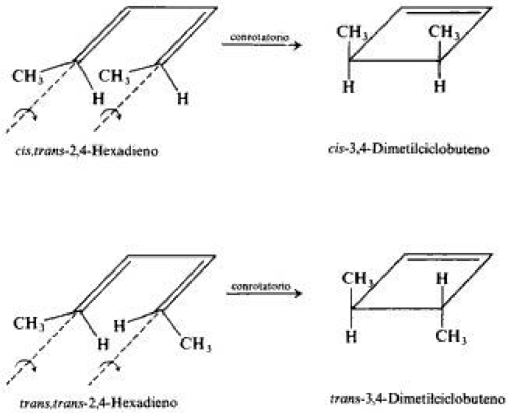
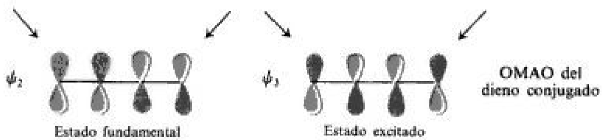


Fig. 33.15 Ciclación térmica de butadienos sustituidos. La estereoquímica observada indica movimiento conrotatorio.

disrotatorio junta lóbulos de *fase opuesta*: la interacción es antienlazante y repulsiva. Como se ilustra en la figura 33.15, el movimiento conrotatorio genera la estereoquímica que efectivamente se observa.

¿Cómo podemos justificar la estereoquímica contraria de la reacción fotoquímica? Al absorber luz, el butadieno se convierte en el estado excitado que se ilustra en la figura 33.6, donde un electrón del ψ_2 ha pasado al ψ_3. El orbital más alto ocupado es ahora ψ_3, por lo que el electrón que nos interesa es el que ocupa este orbital. La simetría relativa del ψ_3 de los



carbonos terminales es opuesta a la del ψ_2. Ahora se trata de un movimiento *disrotatorio* que junta lóbulos de una misma fase, con lo que la estereoquímica se invierte (Fig. 33.16).

Veamos, a continuación la ciclación térmica de un hexatrieno disustituido, RCH=CH—CH=CH—CH=CHR, cuya configuración de electrones se indica en la figura 33.17. El OMAO para el estado fundamental del hexatrieno es ψ_3. Si lo comparamos con el OMAO para el estado fundamental del butadieno (ψ_2 en Fig. 33.6), observamos que la simetría relativa en torno a los carbonos terminales es opuesta en los dos casos. Para hexatrieno en

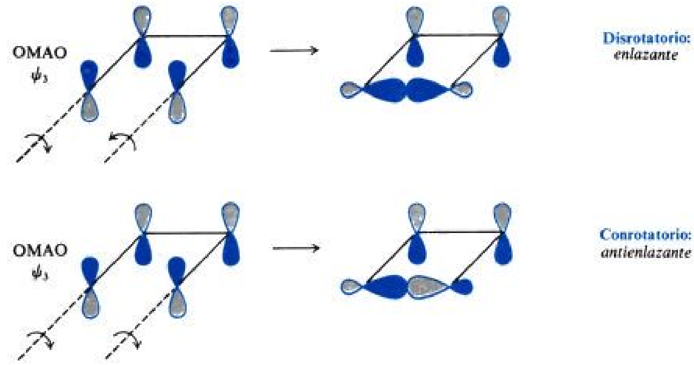
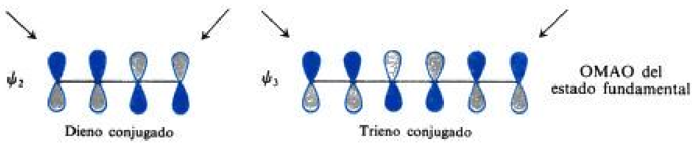


Fig. 33.16 Ciclación fotoquímica de un 1,3-butadieno a un ciclobuteno. El movimiento disrotatorio conduce a la formación de enlace. El movimiento conrotatorio es antienlazante.

estado fundamental, el movimiento que conduce a la formación del enlace es disrotatorio y, como se ilustra en la figura 33.18, da origen a la estereoquímica observada. En el estado excitado del hexatrieno, el OMAO es ψ_4. Una vez más podemos observar una inversión de la simetría: el proceso favorecido es ahora un movimiento conrotatorio.



Lo que hemos analizado forma parte de una pauta regular (Tabla 33.1) que presenta la mecánica cuántica. A medida que aumenta el número de electrones π en el polieno, alterna

Tabla 33.1 REGLAS DE WOODWARD-HOFFMANN PARA REACCIONES ELECTROCÍCLICAS

Número electrones π	Reacción	Movimiento
$4n$	térmica	conrotatorio
$4n$	fotoquímica	disrotatorio
$4n + 2$	térmica	disrotatorio
$4n + 2$	fotoquímica	conrotatorio

regularmente la simetria relativa en torno a los carbonos los OMAOs. Además, la simetria en el OMAO del primer estado excitado es a la del estado fundamental.

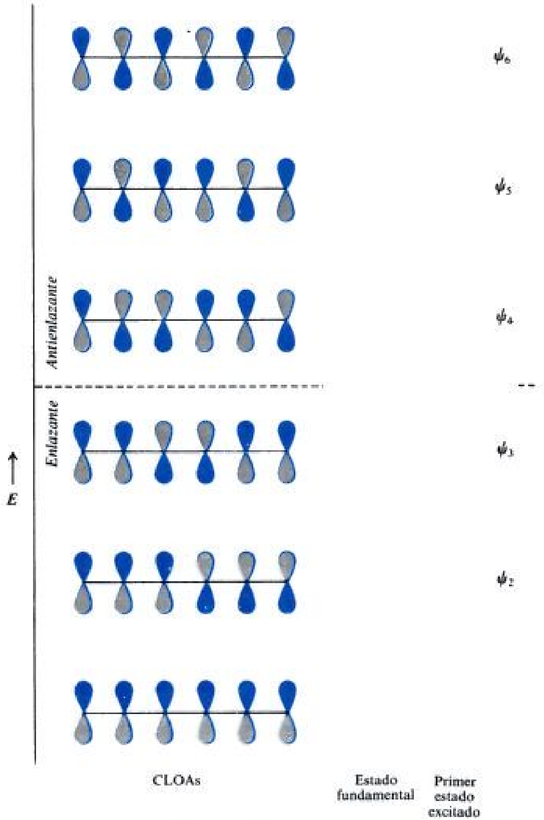
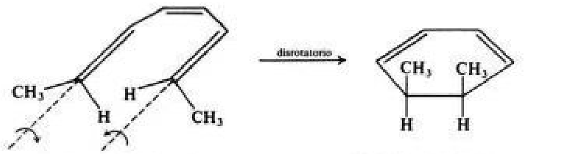
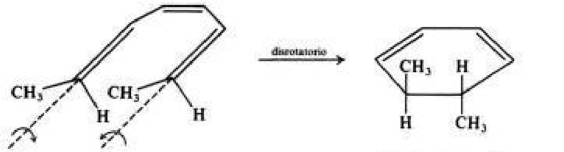


Fig. 33.17 1,3,5-Hexatrieno. Configuración de electrones π en estado fundamental y primer estado excitado.



trans,cis,trans-2,4,6-Octatrieno

cis-5,6-Dimetil-1,3-ciclohexadieno



trans,cis,cis-2,4,6-Octatrieno

trans-5,6-Dimetil-1,3-ciclohexadieno

Fig. 33.18 Ciclación térmica de hexatrienos sustituidos. La estereoquímica observada indica movimiento disrotatorio.

33.9 Reacciones de cicloadición

En la sección 31.8 estudiamos la reacción de Diels-Alder, donde un dieno conjugado y un alqueno sustituido —el dienófilo— reacciona para formar un ciclohexeno. Este es un ejemplo de una **cicloadición**, reacción en la que se combinan dos moléculas no saturadas para generar un compuesto cíclico, y en la que se emplean electrones π para establecer dos enlaces σ nuevos. La reacción de Diels-Alder es una cicloadición [4 + 2], puesto que comprende un sistema de cuatro electrones π y otro de dos.



Reacción de Diels-Alder: *una cicloadición* [4 + 2]

La reacción procede con facilidad, a menudo incluso espontáneamente y, en el peor de los casos, requiere un calor moderado.

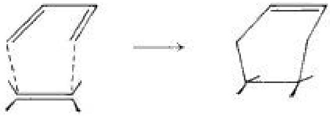
Hay varios aspectos en la estereoquímica de la reacción de Diels-Alder:

(a) En primer lugar, hemos supuesto, correctamente, que el dieno debe estar en la



conformación (*s-cis*) que permite que los terminales del sistema conjugado *alcancen* los carbonos con doble unión del dienófilo.

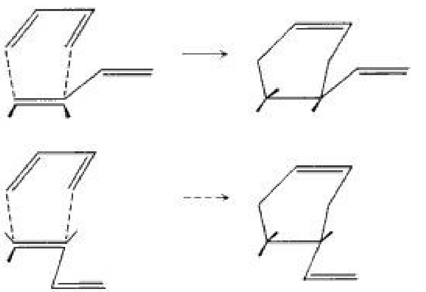
(b) Luego, la adición es claramente *syn* con respecto al alqueno (dienófilo) (Cap. 31, Problema 8); esta estereoespecificidad es parte de la prueba de que la reacción de



Reacción de Diels-Alder: *adición syn*

Diels-Alder es efectivamente concertada; es decir, que los dos enlaces nuevos se establecen en el mismo estado de transición.

(c) Finalmente, la reacción de Diels-Alder sucede en el sentido *endo* y no *exo*; es decir, todo grupo adicional del dienófilo (por ejemplo, —CO—O—CO— en el anhidrido maleico) tiende a estar *cerca* del doble enlace en formación en el medio diénico (Fig. 33.19). Es obvio que para poder *apreciar* la preferencia *endo*, el dieno debe estar convenientemente sustituido.



Endo
Se prefiere en la cicloadición [4 + 2]

Exo

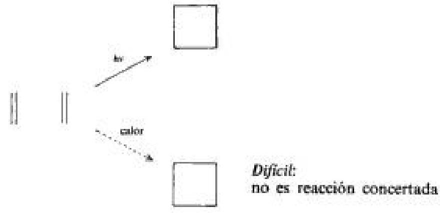
Fig. 33.19 Estereoquímica de la reacción de Diels-Alder, ilustrada para la reacción entre dos moles de 1,3-butadieno.

¿Existen reacciones como cicloadiciones [2 + 2]? Por ejemplo, ¿es posible que se combinen dos moléculas de etileno para formar ciclobutano? La respuesta es afirmativa, pero no es fácil de realizar en condiciones térmicas. Puede suceder en condiciones vigorosas, pero en etapas, mediante dirradicales, y no de modo concertado. En cambio, son muy comunes las cicloadiciones [2 + 2] fotoquímicas. (Aunque algunas de éstas también pueden ser reacciones por etapas, muchas son claramente concertadas.)

De las cicloadiciones térmicas, resulta entonces que son fáciles las [4 + 2] y difíciles las [2 + 2]. En cambio, estas últimas son fáciles fotoquímicamente. ¿Cómo podemos explicar estos contrastes?

En la cicloadición se forman dos enlaces σ nuevos por uso de electrones π de los reactivos. La reacción concertada resulta del solapamiento de orbitales de una molécula con los de otra. Como antes, fijaremos la atención en los electrones que se encuentran en el OMAO.

Pero, ¿qué orbital solapa el OMAO? En el producto, cada orbital nuevo sólo puede contener dos electrones. El OMAO de cada reactivo ya contiene dos, de modo que debe solapar un



orbital *vacío* del otro reactivo; elige el más estable de éstos, el *orbital molecular inferior* (más bajo) *vacío* (OMIV). Por consiguiente, en el estado de transición de una cicloadición, *la estabilización proviene principalmente del solapamiento entre el OMAO de un reactivo con el OMIV del otro.*

Examinemos sobre esta base la cicloadición [4 + 2] del 1,3-butadieno con etileno, el ejemplo más sencillo de la reacción de Diels-Alder. La configuración de electrones de estos compuestos —y la de dienos y alquenos en general— ha sido ilustrada en las figuras 33.5 y 33.6. Hay dos combinaciones: solapamiento del OMAO del butadieno (ψ_2) con el OMIV del etileno (π^*), y solapamiento del OMAO del etileno (π) con el OMIV del butadieno (ψ_3). En ambos casos, el solapamiento junta lóbulos de igual fase, como se indica en la figura 33.20. Hay un flujo de electrones del OMAO al OMIV, por lo que se establecen los enlaces.

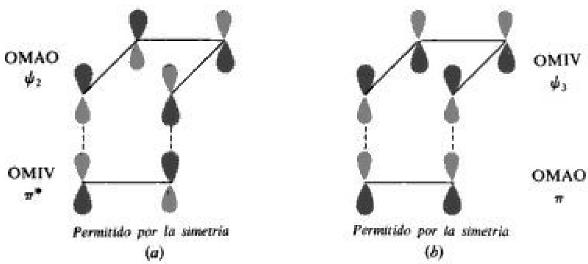


Fig. 33.20 Cicloadición térmica [4 + 2] permitida por la simetría: 1,3-butadieno y etileno. Solapamiento de (*a*) OMAO del 1,3-butadieno y OMIV del etileno, y (*b*) OMAO del etileno y OMIV del 1,3-butadieno.

Consideremos ahora una ciclación [2 + 2] térmica, la dimerización del etileno. Esta implicaría el solapamiento del OMAO, π, de una molécula con el OMIV, π^*, de la otra; pero π y π^* son de simetría opuesta, por lo que se acercarían lóbulos de fase opuesta, como se ilustra en la figura 33.21. La interacción es antienlazante y repulsiva, por lo que no se realiza la reacción concertada.

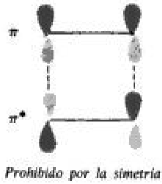


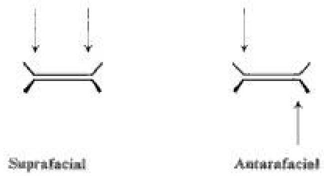
Fig. 33.21 Cicloadición térmica [2 + 2] prohibida por la simetría: dos moléculas de etileno. La interacción es antienlazante.

La simetría permite las cicloadiciones [2 + 2] fotoquímicas. En este caso tenemos solapamiento del OMAO (π*) de una molécula excitada, con el OMIV (también π*) de una molécula en estado fundamental (Fig. 33.22).



Fig. 33.22 Cicloadición [2 + 2] fotoquímica permitida por la simetría: dos moléculas de etileno, una excitada y la otra en estado fundamental. La interacción es enlazante.

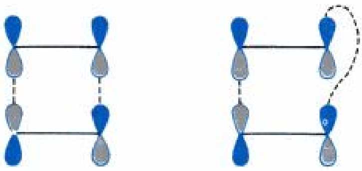
Si en una reacción de este tipo comienzan a formarse (o romperse) ambos enlaces hacia uno de los componentes sobre la misma cara, se dice que el proceso es *suprafacial*; si se forman (o rompen) los enlaces en caras opuestas, el proceso es *antarafacial*.



Estos términos se asemejan a los *syn* y *anti* conocidos, pero con la diferencia siguiente: *syn* y *anti* describen la estereoquímica neta de una reacción; por ejemplo, vimos que la adición *anti* es el resultado global de un mecanismo de dos etapas. En cambio, *supra* y *antarafacial* se refieren a procesos reales: la formación (o ruptura) simultánea de dos enlaces sobre la misma cara o sobre caras opuestas de un componente.

Hasta ahora, nuestro estudio de la cicloadición ha supuesto que la reacción es suprafacial con respecto a ambos componentes. La estereoquímica indica que para las cicloadiciones

[4 + 2] efectivamente es así. Pues bien, en lo que atañe a la simetría orbital, la cicloadición térmica [2 + 2] *podría* suceder de modo que fuera suprafacial con respecto a un componente y antarafacial con respecto al otro (Fig. 33.23). Es casi seguro que un proceso *supra,antara* así



supra,supra
Prohibido por la simetría

supra,antara
Permitido por la simetría

Fig. 33.23 Cicloadición [2 + 2]. *Supra,supra*: geométricamente posible, pero prohibido por la simetría. *Supra,antara*: permitido por la simetría, pero geométricamente difícil.

es imposible en este caso, debido a motivos geométricos. Sin embargo, si el anillo en formación fuera suficientemente grande, los procesos *supra,supra* y *supra,antara* serían ambos geométricamente posibles. En tal caso, la simetría orbital no determina *sí* ocurre cicloadición, sino *cómo* sucede (Tabla 33.2).

Tabla 33.2 Reglas de Woodward-Hoffmann para cicloadiciones [$i + j$]

$i + j$	Térmica	Fotoquímica
$4n$	supra,antara antara,supra	supra,supra antara,antara
$4n + 2$	supra,supra antara,antara	supra,antara antara,supra

Las cicloadiciones son reversibles. Estas *ciclorreversiones* (por ejemplo, la reacción *retro*-Diels-Alder) siguen las mismas reglas de simetría que las cicloadiciones, como evidentemente debe ser, puesto que suceden con los mismos estados de transición.

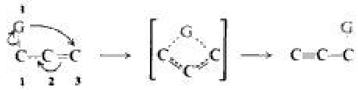
33.10 Reacciones sigmatrópicas

Una reacción concertada del tipo

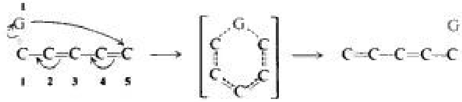


en la que migra un grupo con su enlace σ dentro de un sistema π —un eno o un polieno— se llama **reacción sigmatrópica**.

La migración se acompaña por un desplazamiento de enlaces π. Por ejemplo:

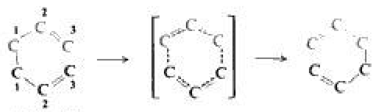


Reacción [1,3] sigmatrópica



Reacción [1,5] sigmatrópica

El «3» y el «5» de las designaciones [1,3] y [1,5] se refieren al número del carbono, al cual el grupo G migra (el terminal de la migración). El «1» *no* se refiere al origen de la migración, sino que especifica que el enlace del grupo migratorio es con el mismo átomo (el número 1), tanto en el reactivo como en el producto. La importante *transposición de Cope* de los hexa-1,5-dienos, por ejemplo, es una reacción [3,3] sigmatrópica en la que hay un cambio en la posición de la unión de G, al igual que en el sistema π; de hecho, G es en sí mismo un sistema π.



Un 1,5-hexadieno

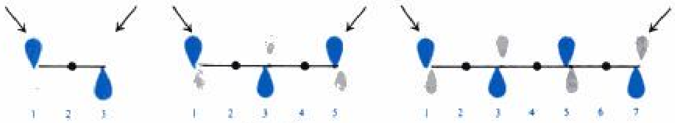
Reacción [3,3] sigmatrópica

En el estado de transición de una reacción sigmatrópica, el grupo migratorio se halla unido tanto al origen como al terminal de la migración; la naturaleza de este estado de transición es lo que interesa. En la sección 1.8 habíamos considerado, por conveniencia, que el enlace en la molécula de H_2 surgía del solapamiento entre orbitales de dos átomos de hidrógeno. De igual forma, y también *por conveniencia*, consideraremos que las uniones en el estado de transición de reacciones sigmatrópicas se originan en el solapamiento entre un orbital de un átomo o radical libre (G) y uno de un radical libre alílico (el sistema π).

Esto *no* significa que la transposición realmente comprende la separación y reunión de un radical libre, ya que tal reacción por etapas no podría ser concertada, por lo que no pertenecería al tipo de reacción que tratamos aquí. De hecho, una reacción por pasos sería una alternativa (de energía elevada) disponible para un sistema en el caso de que la simetría prohibiera una transposición sigmatrópica (concertada).

En el estado de transición se produce un solapamiento entre el OMAO de un componente y el OMAO del otro. Cada OMAO está ocupado por un solo electrón, por lo que el conjunto proporciona el par.

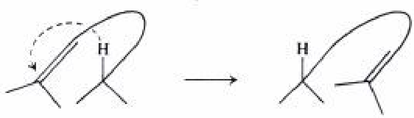
El OMAO de un radical alílico depende del número de carbonos del sistema π. El grupo migratorio se pasa de un extremo al otro del radical alílico, de modo que nos interesan sólo los carbonos terminales. Podemos observar que la simetría en estos carbonos terminales



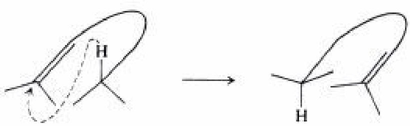
OMAO de radicales alílicos

alterna regularmente a medida que pasamos del C_3 al C_5 y al C_7, y así sucesivamente. Veremos que el OMAO del grupo migratorio depende de su naturaleza.

Consideremos primero el caso más sencillo, la **migración de hidrógeno**. Estereoquímicamente, este desplazamiento puede ser suprafacial o antarafacial:

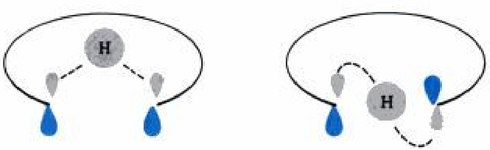


Desplazamiento sigmatrópico suprafacial



Desplazamiento sigmatrópico antarafacial

En el estado de transición, debe formarse un *enlace de tres centros*, lo que debe comprender un solapamiento entre el orbital *s* del hidrógeno y lóbulos de orbitales *p* de ambos terminales. La simetría de estos orbitales terminales determina si se permite un desplazamiento supra o antarafacial:



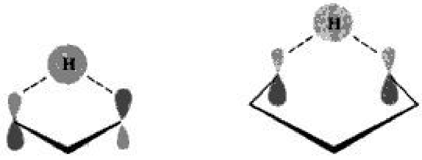
Migración de H permitida por la simetría

Suprafacial

Antarafacial
Difícil para desplazamiento [1,3] *o* [1,5]

Sin embargo, la realización efectiva de la transposición sigmatrópica no sólo depende de los requisitos de la simetría, sino también de la *geometría* del sistema. En particular, deben ser muy difíciles los desplazamientos *antara* [1,3] y [1,5], puesto que exigen una deformación del sistema π muy fuera de su planaridad, que es un requisito para la deslocalización de electrones.

En consecuencia, es aparente que las reacciones sigmatrópicas [1,3] y [1,5] quedan limitadas a desplazamientos *supra*; puesto que el orbital *s* del hidrógeno tendría que solaparse con lóbulos *p* de fase opuesta, este elemento no puede estar simultáneamente enlazado con los dos carbonos. Por otra parte, la simetría permite un desplazamiento [1,5] *supra* de hidrógeno.



[1,3]
Prohibido por simetría

[1,5]
Permitido por simetría

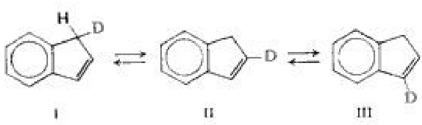
Migración suprafacial de H

Para sistemas π mayores, deben ser geométricamente posibles tanto los desplazamientos *supra* como los *antara*, y podemos suponer que la estereoquímica sólo depende de la simetría orbital. Así, por ejemplo, debe ser *antara* un desplazamiento [1,7], *supra* uno [1,9], y así sucesivamente, para hidrógeno. Como antes, las predicciones para reacciones fotoquímicas se invierten.

Los hechos concuerdan con las predicciones recién hechas: no se conocen desplazamientos sigmatrópicos [1,3] de hidrógeno, mientras que son bien conocidos los desplazamientos [1,5]. Por ejemplo:

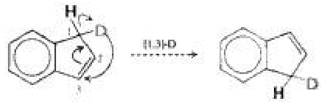


Ha sido demostrada muchas veces la preferencia de los desplazamientos [1,5]-H sobre los [1,3]-H. Así, por ejemplo, el calentamiento de 3-deuteroindeno (I) conduce a una distribución del trazador sobre las *tres* posiciones no aromáticas. Examinemos esta reacción.



I II III

No podemos justificar la formación de II por un desplazamiento [1,3]: la migración de D regeneraría I;



I I

la migración de H sólo daría III.



I III

Sin embargo, si incluimos los orbitales *p* del anillo bencénico y contamos a lo largo del borde de éste, observaremos que un desplazamiento [1,5] de D generaría el intermediario no



I IVa

aromático inestable IVa, que, a su vez, puede transferir H y D mediante desplazamientos [1,5], dando todos los productos observados (véase Fig. 33.24).

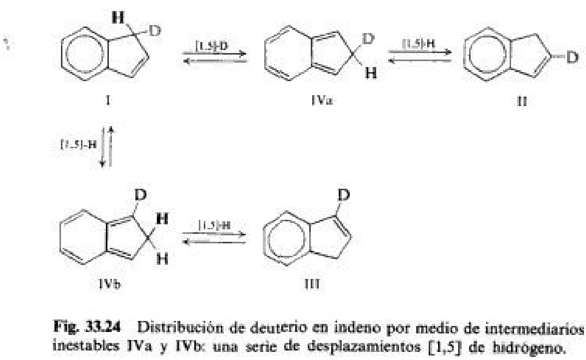
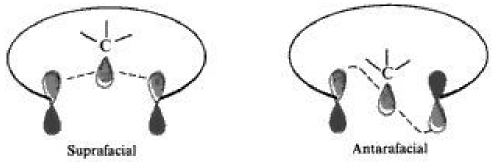


Fig. 33.24 Distribución de deuterio en indeno por medio de intermediarios inestables IVa y IVb: una serie de desplazamientos [1,5] de hidrógeno.

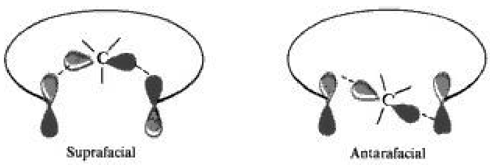
Hasta el momento sólo hemos estudiado la migración de hidrógeno, que necesariamente se limita al solapamiento de un orbital *s*. Pasemos ahora a la **migración de carbono**, donde tenemos dos posibilidades de unión al grupo migratorio. Una de éstas es similar a la recién descrita para la migración de hidrógeno: un enlace de ambos extremos del sistema π a un mismo lóbulo de un carbono. Según sea la simetría del sistema π, el desplazamiento que permite ésta puede ser suprafacial o antarafacial.

Con el carbono surge un aspecto nuevo: la estereoquímica en el grupo migratorio. El enlazamiento con el mismo lóbulo del carbono significa la unión a la misma cara del átomo, o sea, la *retención de la configuración en el grupo migratorio.*



Retención en G

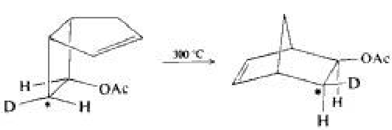
Hay, sin embargo, una segunda posibilidad para el carbono: el enlazamiento a los dos extremos del sistema π por medio de lóbulos diferentes de un orbital *p*, los que se hallan en caras opuestas del carbono, igual que en una reacción S_N2, por lo que hay *inversión de la configuración en el grupo migratorio.*



Inversión en G

La geometría impide muy eficazmente la migración antarafacial para los desplazamientos [1,3] y [1,5]; limitándonos, por tanto, sólo a las migraciones suprafaciales, hacemos las predicciones siguientes: migración [1,3] con inversión; migración [1,5] con retención. *Estas predicciones han sido corroboradas experimentalmente.*

En 1968, Jerome Berson (Universidad de Yale) publicó que el biciclo[3.2.0]hepteno V marcado con deuterio se convierte estereoespecíficamente en el *exo*-norborneno VI. La figura



V VI

33.25 indica que esta reacción procede por medio de una migración [1,3] y con *inversión completa* de la configuración en el grupo migratorio.

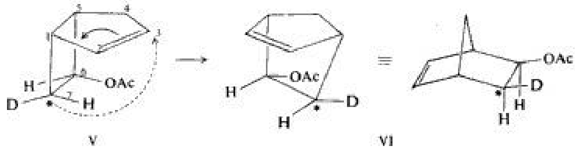
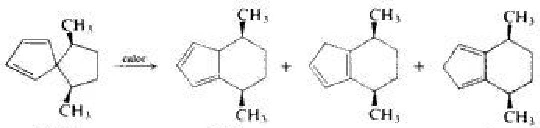


Fig. 33.25 El biciclo[3.2.0]hepteno V marcado con deuterio se transpone con un desplazamiento [1,3]-C al norborneno VI. Hay una *inversión de la configuración* en C-7: de *R* a *S*. (Usando como punto de referencia al C-6 vemos que H eclipsa a OAc en V y D lo hace con OAc en VI.)

En 1970, H. Kloosterziel (Universidad Tecnológica de Eindhoven, Holanda) publicó un estudio de la transposición de los 6,9-dimetilespiro[4.4]nona-1,3-dienos diastereómeros (*cis*-VII y *trans*-VII) a los dimetilbiciclo[4.3.0]nonadienos VIII, IX y X, reacciones que son completamente estereoselectivas y estereoespecíficas.



Como se ilustra en la figura 33.26, proceden por medio de migraciones [1,5] y con *retención completa* de la configuración en el grupo migratorio.

Es ciertamente «arriesgado» predecir una estereoquímica diferente para migraciones [1,3] y [1,5] y en particular pronosticar una *inversión* para la [1,3], que, desde un punto de vista geométrico, no es evidentemente la vía más fácil. El hecho de que tales predicciones se cumplan demuestra tanto la validez como el poder de la teoría que las sustenta.

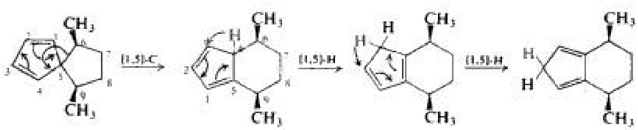
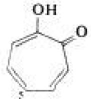


Fig. 33.26 Transposición del *cis*-6,9-dimetilespiro[4.4]nona-1,3-dieno. La migración de C-6 desde C-5 a C-4 es un desplazamiento [1,5]. (Contamos 5, 1, 2, 3, 4.) Se *retiene* la configuración en C-6, como lo indica en relación con la configuración en C-9. Luego, desplazamientos sucesivos [1,5]-H generan los demás productos.

PROBLEMAS

1. La tropolona (I, $C_7H_7O_2$) es una molécula plana, con todos sus enlaces carbono-carbono de igual longitud (1.40 Å). El calor de combustión experimental es 20 kcal inferior al calculado por el método del problema 13.2 (Sec. 13.5). Su momento dipolar es de 3.71 D y el de la 5-bromotropolona es de 2.07 D.



Tropolona
I

La tropolona sufre la reacción de Reimer-Tiemann, se acopla con sales de diazonio y se nitra con ácido nítrico diluido. Da un color verde con cloruro férrico y no reacciona con 2,4-dinitrofenilhidracina. La tropolona es ácida ($K_a = 10^{-7}$) y débilmente básica, y en éter forma un clorhidrato.

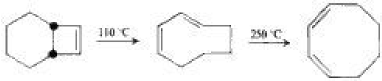
(a) ¿A qué tipo de compuestos se parece la tropolona? ¿Queda adecuadamente representada por la fórmula I? (b) Justifique las propiedades de la tropolona empleando estructuras de valencia y orbitales.

(c) ¿Qué dirección tiene el momento dipolar de la tropolona? ¿Concuerda con la estructura propuesta?

(d) Es espectro infrarrojo de la tropolona presenta una banda ancha en 3150 cm^{-1} que sólo cambia ligeramente por dilución. ¿Qué indica esto acerca de la estructura de la tropolona?

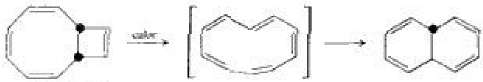
2. Se cree que cada una de las transformaciones que aparecen a continuación comprende una reacción concertada. Indique lo que sucede en cada caso.

(a)



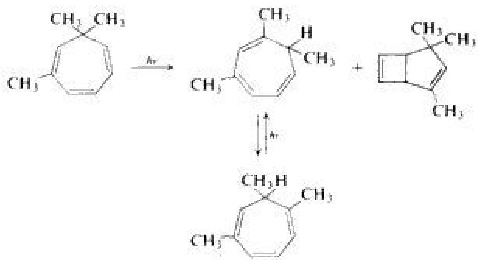
cis-Biciclo[4.2.0]-octa-7-eno — *cis,trans*-Ciclo-octa-1,3-dieno — *cis,cis*-Ciclo-octa-1,3-dieno

(b)

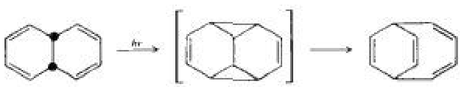


cis-Biciclo[6.2.0]-deca-2,4,6,9-tetraeno — *cis,cis,cis,cis,trans*-Deca-1,3,5,7,9-pentaeno — *trans*-9,10-Dihidronaftaleno

(c)

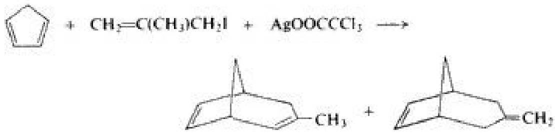


(d)

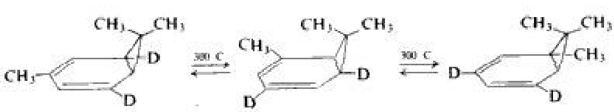


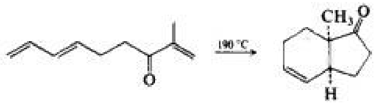
cis-9,10-Dihidronaftaleno

(e)



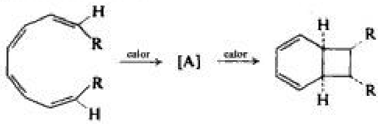
(f)



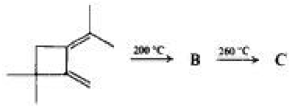
(g) 

3. Se cree que cada una de las siguientes transformaciones procede mediante la secuencia de reacciones concertadas indicadas. Indique lo que sucede en cada paso y escriba las estructuras de los compuestos A-J.

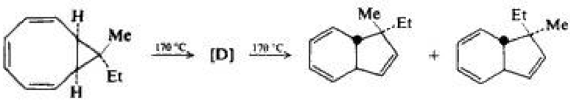
(a) Cierre electrocíclico; cierre electrocíclico.



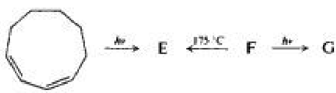
(b) Desplazamiento [1,5]-H; apertura electrocíclica.



(c) Apertura electrocíclica; cierre electrocíclico. Productos finales no son interconvertibles a 170 °C. Asegúrese de justificar *ambos*.

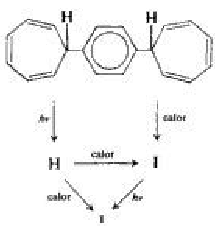


(d) Tres cierres electrocílicos.

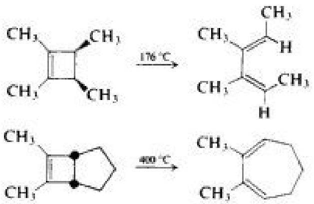


cis,cis-Ciclonona-1,3-dieno

(e) Una serie de desplazamientos *supra* de H.



4. Justifique las condiciones diferentes que se necesitan para lograr las transformaciones siguientes:

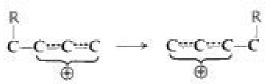


5. Escriba las estructuras estereoquímicas de K y L, y describa exactamente qué proceso se realiza en cada reacción.

cis,cis,cis-Ciclooocta-1,3,5-trieno $\xrightarrow{80\text{-}100\ ^\circ C}$ K (C_8H_{10})
K + $CH_3OOCC{\equiv}CCOOCH_3$ $\longrightarrow$ L ($C_{14}H_{16}O_4$)
L $\xrightarrow{\text{calor}}$ ciclobuteno + ftalato de dimetilo

6. (a) La transposición de un carbocatión por medio de un desplazamiento 1,2 de alquilo, según ha sido descrita (Sec. 5.23), es una reacción concertada. La facilidad con que se realiza sugiere evidentemente que la simetría lo permite. Analice la reacción desde el punto de vista de la simetría orbital. ¿Cuál es la estereoquímica del grupo que se desplaza?

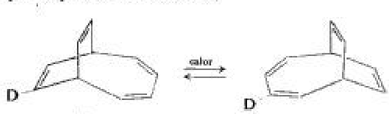
(b) Existen indicios de que pueden producirse desplazamientos 1,4 concertados de alquilos del tipo



¿Qué estereoquímica diagnosticaría para el grupo migratorio?

7. Analice la adición directa, concertada y no catalizada de H_2 a un alqueno desde el punto de vista de la simetría orbital.

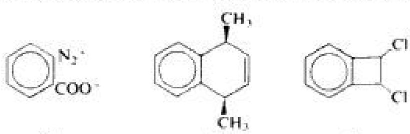
8. Se ha explicado el reparto de deuterio entre II y III por medio de reacciones de Diels-Alder intramoleculares y *retro*-Diels-Alder. Señale cómo puede suceder. (*Indicación*: Busque un intermediario que sea simétrico salvo por la presencia de deuterio.)



II III

9. Sugiera una explicación para cada uno de los hechos siguientes.

(a) Cuando se trata la sal de diazonio IV con *trans,trans*-2,4-hexadieno, se libera N_2 y CO_2, y se obtiene V estereoquímicamente puro. (*Indicación*: Véase Cap. 29, Problema 18.)



IV *cis*-V VI

(b) En cambio, la descomposición de IV tanto disuelto en *cis*, como en *trans*-1,2-dicloroeteno, genera una mezcla de *cis* y *trans*-VI.

10. Para cada una de las siguientes reacciones sugiera un intermediario que justifique la formación del producto. *Señale la estereoquímica precisa.* (Para una indicación, véase Fig. 33.24.)

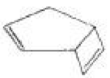




11. (a) Se sintetizaron los 6,9-dimetilespiro[4.4]nona-1,3-dienos diastereómeros (Sec. 33.10) por reacción de ciclopentadieno con los 2,5-dibromohexanos diastereómeros en presencia de amida de sodio. ¿Cuál 2,5-dibromohexano daría cada uno de los espiranos?

(b) Se determinó la estereoquímica de los espiranos así obtenidos por comparación de sus espectros RMN, específicamente, de las señales debidas a los hidrógenos olefínicos. Explíquelo.

12. (a) Berson sintetizó el compuesto V (Sec. 33.10) estereoespecíficamente marcado por medio de la secuencia siguiente. Dé las estructuras de los compuestos M-R.

 + B_2D_6, luego H_2O_2 ⟶ M + N (ambos C_7H_9DO)

M + N $\xrightarrow{\text{oxidación}}$ O + P (ambos C_7H_7DO), *separados*

O + $LiAl(OBu\text{-}t)_3H$, luego $(CH_3CO)_2O$ ⟶ Q + R (ambos $C_8H_{11}O_2$), *separados*

Q es el compuesto V de la sección 33.10.

(b) El estudio de Berson de la transposición de V a VI (Sec. 33.10) se complicó por la tendencia de VI, una vez formado, a descomponerse en ciclopentadieno y acetato de vinilo. ¿Qué tipo de reacción es esta descomposición?

13. (a) Woodward y Hoffmann sugirieron que la preferencia *endo* de las reacciones de Diels-Alder es un efecto «secundario» de la simetría orbital, y hay pruebas experimentales que apoyan esta hipótesis. Usando como ejemplo la dimerización del butadieno (Fig. 33.19), señale cómo podrían surgir estos efectos secundarios. (*Indicación*: Dibuje los orbitales comprometidos y examine cuidadosamente las estructuras.)

(b) En cambio, se había anticipado que la cicloadición [6 + 4] debía proceder en el sentido *exo*, lo que ha sido confirmado experimentalmente. Indique cómo pudo haberse hecho esta predicción usando como ejemplo la reacción entre *cis*-1,3,5-hexatrieno y 1,3-butadieno.

14. (a) El atrayente sexual del gorgojo macho del algodón ha sido sintetizado por la siguiente secuencia. Escriba estructuras estereoquímicas para los compuestos S-Y.

etileno + 3-metil-2-ciclohexenona $\xrightarrow{h\nu}$ S ($C_9H_{14}O$)

S $\xrightarrow{\text{bromación}}$ T ($C_9H_{13}OBr$)

T + CO_3^{2-} ⟶ U ($C_9H_{12}O$)

U + CH_3Li ⟶ V ($C_{10}H_{16}O$), *un solo estereoisómero* (*Indicación*: Examine la estructura de U.)

V + IO_4^-/OsO_4 ⟶ W ($C_9H_{14}O_3$), *un ácido carboxílico*

W + exceso $Ph_3P{=}CH_2$ ⟶ X ($C_{10}H_{16}O_2$) $\xrightarrow{NaAl(OR)_2H_2}$ Y ($C_{10}H_{18}O$),
el atrayente sexual

(b) La estereoquímica del atrayente sexual fue confirmada por la siguiente reacción. Escríbase una fórmula estereoquímica para Z, e indique por qué confirma la estereoquímica.

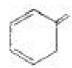
Y + $Hg(OAc)_2$, luego $NaBH_4$ ⟶ Z ($C_{10}H_{18}O$)

15. (a) A pesar de que el «benceno de Dewar», VII, es 60 kcal menos estable que benceno, su conversión en éste es sorprendentemente lenta, tiene una E_{act} de unas 37 kcal. A temperatura ambiente, su periodo de semiconversión es de dos días; a 90 °C, la conversión completa a benceno tarda media hora.

La elevada E_{act} para la conversión de VII en benceno se atribuye al hecho de que la reacción la prohíbe la simetría. Explíquelo.



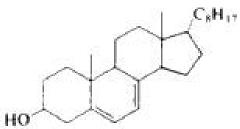
VII



VIII

(b) Se describió la síntesis de VIII en el capítulo 31, problema 17. A pesar de ser mucho menos estable que su isómero aromático, tolueno, este compuesto tiene un periodo de semiconversión sorprendentemente largo. También en este caso se considera prohibida por la simetría su conversión. Explíquelo.

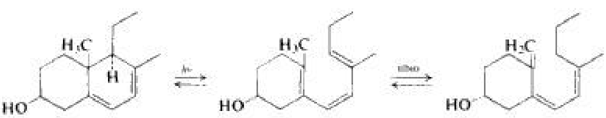
16. (a) En la piel de animales expuestos a la luz solar, 7-deshidrocolesterol se convierte en la hormona *colecalciferol*, la «vitamina» D_3, que tiene una función vital en la formación ósea. En



7-Deshidrocolesterol

C_8H_{17} = $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$

laboratorio se ha observado la secuencia siguiente:



7-Deshidrocolesterol — Precolecalciferol — Colecalciferol

¿Qué procesos se están efectuando realmente en estas dos reacciones? Dé detalles.

(b) Se utiliza una serie de reacciones idéntica para convertir el esteroide vegetal ergosterol (Sección 17.18) en *ergocalciferol*, la «vitamina» D_2 que se agrega a la leche:

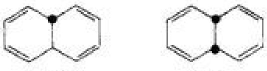
ergosterol $\xrightarrow{h\nu}$ preergocalciferol $\xrightarrow{\text{tibio}}$ ergocalciferol

¿Cuál es la estructura de preergocalciferol? ¿De ergocalciferol?

(c) Al calentarlo a 190 °C, preergocalciferol se convierte en IX y X, estereoisómeros de ergosterol. ¿Qué reacción se realiza y cuáles son las estructuras de IX y X?

(d) Hay otro estereoisómero de ergosterol, XI, que puede convertirse en preergocalciferol por medio de la luz ultravioleta. ¿Qué es XI?

17. Se convirtió *trans*-XII en *cis*-XII por fotólisis a tempratura ambiente. Sin embargo, al fotolizar *trans*-XII a −190 °C, no fue posible detectar *cis*-XII en la mezcla reaccionada. Cuando se fotolizó *trans*-XII a −190 °C y se permitió que alcanzara nuevamente la temperatura ambiente para volver a enfriarlo a −190 °C, se obtuvo *cis*-XII. En cambio, al reducir a −190 °C la mezcla fotolizada a baja temperatura, se formó ciclodecano; la reducción de la mezcla fotolizada a temperatura ambiente sólo dio trazas de ciclodecano.



trans-XII *cis*-XII

Basándose en estos y otros hechos, E. E. van Tamelen (Universidad de Stanford) propuso un mecanismo de dos etapas para la conversión de *trans*-XII en *cis*-XII, consecuente con la teoria de la simetria orbital.

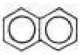
(a) Sugiera un mecanismo para la transformación, e indique cómo se explican los hechos.

(b) El intermediario propuesto por van Tamelen, que jamás ha sido aislado ni tampoco identificado anteriormente, es de un considerable interés teórico. ¿Por qué? ¿Qué conclusión puede sacar considerando los hechos en cuanto a este compuesto?

Compuestos aromáticos polinucleares

34.1 Compuestos aromáticos de anillos fusionados

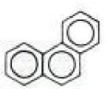
De dos anillos aromáticos que comparten un par de átomos de carbono se dice que están *fusionados*. En este capítulo estudiaremos la química del hidrocarburo de anillos fusionados más sencillo e importante, el **naftaleno**, $C_{10}H_8$, y trataremos concisamente otros dos de fórmula $C_{14}H_{10}$: **antraceno** y **fenantreno**.



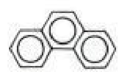
Naftaleno



Antraceno



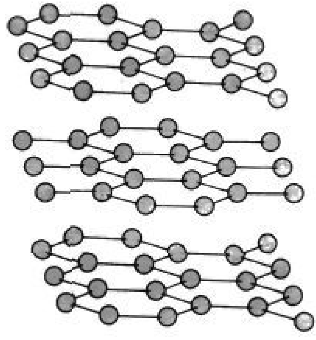
o



Fenantreno

Estos tres hidrocarburos se obtienen del alquitrán de hulla, en el que el naftaleno es el más abundante de todos sus constituyentes (5 %).

Si el diamante (Sec. 12.2) es el sistema policíclico alifático más acabado, entonces puede considerarse la otra forma alotrópica del carbono elemental, el *grafito*, como el sistema de anillos fusionados más extenso. El análisis con rayos X indica que sus átomos de carbono se encuentran ordenados en capas, cada una de las cuales es una red continua de anillos hexagonales planos; dentro de una capa, los átomos de carbono se encuentran enlazados firmemente por medio de enlaces covalentes de una longitud de 1.42 Å (apenas más largos que los del benceno, 1.39 Å). Las diversas capas, con una



separación de 3.4 Å, se sujetan entre sí mediante fuerzas relativamente débiles. Las propiedades lubricantes del grafito («grasiento» al tacto) pueden deberse al deslizamiento de unas capas (con moléculas de gases adsorbidas entre ellas) sobre otras.

Tabla 34.1 COMPUESTOS AROMÁTICOS POLINUCLEARES

Nombre	P.f., °C	P.e., °C	Nombre	P.f., °C	P.e., °C
Naftaleno	80	218	Acido 1-naftalenosulfónico	90	
1,4-Dihidronaftaleno	25	212	Acido 2-naftalenosulfónico	91	
Tetralina	− 30	208	1-Naftol	96	280
cis-Decalina	− 43	194	2-Naftol	122	286
trans-Decalina	− 31	185	1,4-Naftoquinona	125	
1-Metilnaftaleno	− 22	241			
2-Metilnaftaleno	38	240	Antraceno	217	354
1-Bromonaftaleno	6	281	9,10-Antraquinona	286	380
2-Bromonaftaleno	59	281	Fenantreno	101	340
1-Cloronaftaleno		263	9,10-Fenantrenoquinona	207	
2-Cloronaftaleno	46	265	Criseno	255	
1-Nitronaftaleno	62	304	Pireno	150	
2-Nitronaftaleno	79		1,2-Benzantraceno	160	
1-Naftilamina	50	301	Dibenz[*a,h*]antraceno	262	
2-Naftilamina	113	294	3-Metilcolantreno	180	

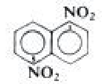
NAFTALENO

34.2 Nomenclatura de los derivados del naftaleno

Se designan las posiciones del anillo del naftaleno como en I. Se distinguen dos naftalenos

I

monosustituidos isómeros por medio de los prefijos 1- y 2-, o α- y β-. La distribución de grupos en naftalenos más extensamente sustituidos se indica con números. Por ejemplo:



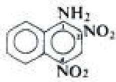
1,5-Dinitronaftaleno



Acido 6-amino-2-naftalenosulfónico



2-Naftol
β-Naftol



2,4-Dinitro-1-naftilamina

34.3 Estructura del naftaleno

El naftaleno se clasifica como aromático porque sus propiedades se parecen a las del benceno (véase Sec. 13.10). Su fórmula, $C_{10}H_8$, permite suponer un alto grado de no saturación; sin embargo, el naftaleno resiste (aunque menos que el benceno) las reacciones de adición características de los compuestos no saturados. En cambio, las reacciones típicas del naftaleno son las de sustitución electrofílica, en las que se desplaza hidrógeno en forma de ion, conservándose el sistema anular. Al igual que el benceno, el naftaleno es excepcionalmente estable: su calor de combustión es inferior en 61 kcal al calculado con base en la suposición de que es alifático (véase Problema 13.2, Sec. 13.5).

Por consiguiente, desde el punto de vista experimental y según sus propiedades, el naftaleno se clasifica como aromático. La teoría indica que tiene la estructura que se espera de un compuesto aromático: contiene anillos planos de seis átomos y sus orbitales atómicos pueden proporcionar nubes π que contienen seis electrones, o sea, el *sexteto aromático* (Figura 34.1). En los vértices de dos hexágonos fusionados hay diez carbonos, cada uno de ellos

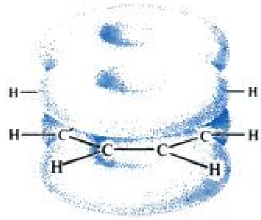
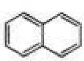


Fig. 34.1 Molécula de naftaleno. Nubes π sobre y bajo el plano de los anillos.

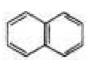
unidos a tres átomos por enlaces σ; puesto que éstos resultan del solapamiento de orbitales sp^2 trigonales, todos los átomos de carbono e hidrógeno se encuentran en un solo plano. Por encima y debajo de este plano se halla una nube de electrones π que resulta del solapamiento de orbitales p y cuya forma es semejante a una figura como 8. Podemos considerarla como dos sextetos solapados parcialmente que tienen un par de electrones π en común. (Véase Figura 34.2.)

Fig. 34.2 Configuración electrónica y forma molecular. Modelo de la molécula de naftaleno: dos aspectos.

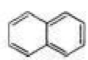
En función de enlaces de valencia, el naftaleno puede considerarse como un híbrido de resonancia de las tres estructuras I, II y III; su energía de resonancia es de 61 kcal/mol, como lo indica el calor de combustión.



I



II



III

El análisis con rayos X demuestra que, a diferencia del benceno, no todos los enlaces carbono-carbono del naftaleno son iguales: específicamente, el enlace C(1)-C(2) es considerablemente más corto (1.365 Å) que el C(2)-C(3) (1.404 Å). El examen de las estructuras I, II y III indica que tal diferencia es de esperar: el enlace C(1)-C(2) es doble en dos estructuras y simple en sólo una de ellas, mientras que el enlace C(2)-C(3) es simple en dos y doble en sólo una, lo que permite anticipar que el enlace C(1)-C(2) tiene más carácter de doble que de simple, mientras que el enlace C(2)-C(3) tiene más carácter de sencillo que de doble.

Representaremos, por conveniencia, al naftaleno por medio de la estructura única IV, en la que los círculos representan sextetos aromáticos parcialmente solapados.



IV

A pesar de que la representación IV sugiere una simetría mayor que la real para naftaleno, tiene la ventaja de subrayar la naturaleza cromática del sistema.

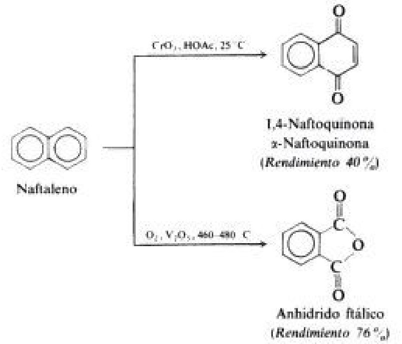
34.4 Reacciones del naftaleno

Al igual que el benceno, el naftaleno sufre típicamente sustitución electrofílica; ésta es una de las propiedades que la dan derecho a ser descrito como «aromático». Un reactivo electrófilo encuentra en la nube π una fuente electrónica adecuada, por lo que se une al anillo para generar un carbocatión intermediario; éste libera luego un protón, para restablecer así el sistema aromático estable.

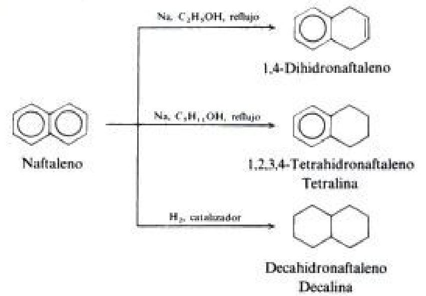
El naftaleno se reduce y oxida con mayor facilidad que el benceno, pero sólo hasta la etapa en que se genera un benceno sustituido: una oxidación o reducción mayor requiere de condiciones más enérgicas. El naftaleno se estabiliza por resonancia en 61 kcal/mol, mientras que el benceno lo hace en 36 kcal/mol: al destruir el carácter aromático de uno de los anillos del naftaleno, sólo se quitan 25 kcal/mol de energía de resonancia, mientras que para la etapa siguiente es necesario quitar 36 kcal/mol.

REACCIONES DEL NAFTALENO

1. **Oxidación.** Estudiada en la sección 34.5.



2. **Reducción.** Estudiada en la sección 34.6.

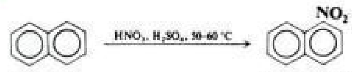


CONT.

CONT.

3. **Sustitución electrofílica.** Estudiada en las secciones 34.8 a 34.13.

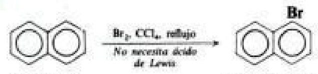
(a) **Nitración.** Estudiada en la sección 34.8.



Naftaleno

1-Nitronaftaleno
α-Nitronaftaleno
(*Rendimiento* 90-95 %)

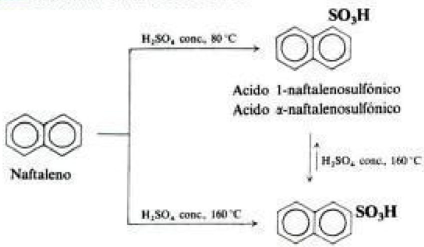
(b) **Halogenación.** Estudiada en la sección 34.8.



Naftaleno

1-Bromonaftaleno
α-Bromonaftaleno
(*Rendimiento* 75 %)

(c) **Sulfonación.** Estudiada en la sección 34.11.

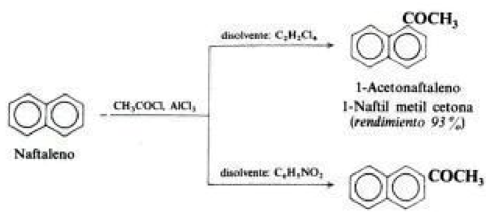


Naftaleno

Acido 1-naftalenosulfónico
Acido α-naftalenosulfónico

Acido 2-naftalenosulfónico
Acido β-naftalenosulfónico

(d) **Acilación de Friedel-Crafts.** Estudiada en la sección 34.10.



Naftaleno

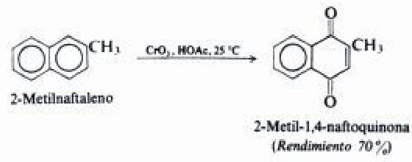
1-Acetonaftaleno
1-Naftil metil cetona
(*rendimiento* 93 %)

2-Acetonaftaleno
2-Naftil metil cetona
(*Rendimiento* 90 %)

34.5 Oxidación del naftaleno

La oxidación del naftaleno con oxígeno en presencia de pentóxido de vanadio destruye uno de los anillos, generando nahidrido ftálico. Por la gran demanda que tiene éste, es un proceso industrial importante, ya que el naftaleno es de fácil acceso a partir del alquitrán de hulla (por ejemplo, véanse Secs. 34.18 y 36.7).

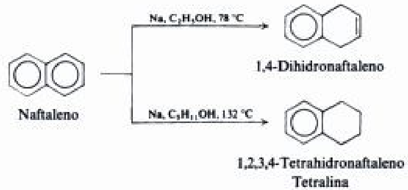
La oxidación de ciertos derivados del naftaleno destruye el carácter aromático de uno de los anillos en forma algo diferente, generando compuestos dicetónicos conocidos como *quinonas* (Sec. 31.9). Por ejemplo:



Debido a esta tendencia a formar quinonas, no siempre es posible la preparación de ácidos naftalenocarboxílicos tal como lo hacemos con los ácidos benzoicos, es decir, por oxidación de cadenas metílicas laterales.

34.6 Reducción del naftaleno

Contrario al benceno, puede reducirse naftaleno por medio de agentes reductores químicos, se convierte en 1,4-dihidronaftaleno con sodio y etanol, y en 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (*tetralina*) con sodio y alcohol isopentílico. La temperatura a la que se realiza cada una de estas reducciones con sodio es la correspondiente al punto de ebullición del alcohol empleado; la reducción llega más lejos a la temperatura más alta del alcohol isopentílico (p.e. 132 °C) que con la más baja del alcohol etílico (p.e. 78 °C).



El tetrahidronaftaleno es simplemente un dialquil derivado del benceno. El anillo aromático restante sólo puede reducirse por la hidrogenación catalítica enérgica, como es normal para derivados del benceno.



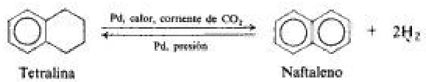
Tetralina Decalina

34.7 Deshidrogenación de compuestos hidroaromáticos. Aromatización

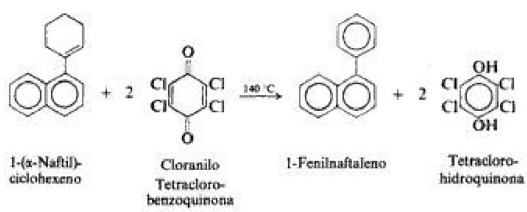
Los compuestos como 1,4-dihidronaftaleno, tetralina y decalina, que contienen el esqueleto carbonado de un sistema aromático, pero que poseen demasiado átomos de hidrógeno para la aromaticidad, se denominan *compuestos hidroaromáticos.* Hemos visto que, a veces, se preparan estos compuestos por hidrogenación parcial o completa del sistema aromático.

Sin embargo, es más común la inversión del proceso, es decir, la conversión de compuestos hidroaromáticos en aromáticos, lo que se llama **aromatización**.

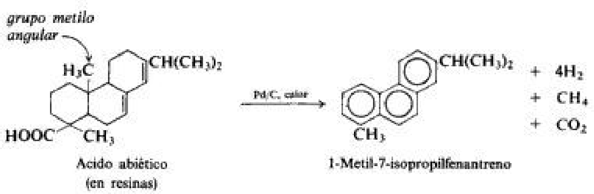
La **deshidrogenación catalítica** es uno de los mejores métodos de aromatización, que se lleva a cabo por calentamiento del compuesto hidroaromático con un catalizador de platino, paladio o niquel. Reconocemos estos últimos como los catalizadores que se emplean para la hidrogenación; puesto que rebajan la barrera energética entre compuestos hidrogenados y deshidrogenados, aceleran la reacción en *ambas* direcciones (véase Sec. 8.3). La posición del equilibrio está determinada por otros factores: la hidrogenación se favorece con un exceso de hidrógeno bajo presión, mientras que la deshidrogenación se favorece por un barrido de hidrógeno con una corriente de gas inerte. Por ejemplo:



En una modificación elegante de la deshidrogenación se *transfiere* hidrógeno del compuesto hidroaromático a otro que lo acepta con facilidad. Por ejemplo:



La tendencia a formar el sistema aromático estable es tan fuerte que pueden eliminarse grupos si fuera necesario; por ejemplo, un grupo metilo ubicado en el punto de unión entre dos anillos, llamado *grupo metilo angular* (Sec. 17.18).



También se puede lograr la aromatización por calentamiento de compuestos hidroaromáticos con selenio, azufre o disulfuros orgánicos, RSSR; en estos casos, el hidrógeno se elimina en forma de H_2Se, H_2S o RSH.

La aromatización es importante tanto en *síntesis* como en *análisis*. Se obtienen muchos compuestos aromáticos polinucleares por cierre anular de sustancias de cadena abierta; en dicha síntesis, el último paso es una aromatización (véanse, por ejemplo, Secs. 34.14, 34.19 y 35.13). Muchas sustancias naturales son hidroaromáticas; su conversión en compuestos aromáticos identificables da información importante acerca de sus estructuras. Por ejemplo:



Colesterol: un esteroide
Está en todo tejido animal

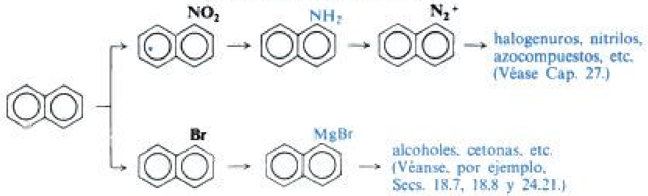
3'-Metil-1,2-ciclopentenofenantreno
(Hidrocarburo de Diels)

34.8 Nitración y halogenación del naftaleno

La nitración y la halogenación del naftaleno se realizan casi exclusivamente en la posición 1. La cloración o bromación suceden con tal facilidad que puede prescindirse de un ácido de Lewis para catálisis.

Como es de suponer, la introducción de estos grupos abre el camino para la preparación de una serie de naftalenos *alfa*-sustituidos: partiendo de 1-nitronaftaleno, siguiendo la vía de la amina y las sales de diazonio, y del 1-bromonaftaleno por medio del reactivo de Grignard.

Síntesis de naftalenos α-sustituidos

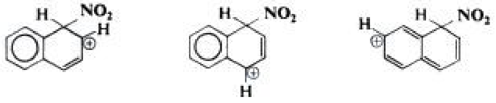


34.9 Orientación de la sustitución electrofílica en el naftaleno

La nitración y la halogenación se efectúan casi exclusivamente en la posición α del naftaleno. ¿Corresponde esta orientación a la esperada?

En el estudio de la sustitución electrofílica en el anillo bencénico (Cap. 14) se explicaba la orientación observada a partir de lo siguiente: (a) el paso que controla es la unión del reactivo electrófilo al anillo aromático para formar un carbocatión intermediario, y (b) esta unión se verifica de tal modo que resulte el carbocatión intermediario más estable. Veamos si este criterio es aplicable a la nitración del naftaleno.

El ataque del ion nitronio a la posición α del naftaleno genera un carbocatión intermediario que es un híbrido de las estructuras I y II, en que el anillo bajo ataque acomoda la carga positiva, y de varias similares a III, en las que la carga es acomodada por el otro anillo.



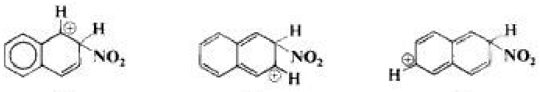
I — *Más estable: se conserva sexteto aromático*

II — *Más estable: se conserva sexteto aromático*

III — *Menos estable: se destruye sexteto aromático*

Ataque alfa

El ataque a la posición β da un carbocatión intermediario que es un híbrido de IV y V, en que el anillo bajo ataque acomoda la carga positiva, y de varias estructuras similares a VI, en las que la carga positiva es acomodada por el otro anillo.



IV — *Más estable: se conserva sexteto aromático*

V — *Menos estable: se destruye sexteto aromático*

VI — *Menos estable: se destruye sexteto aromático*

Ataque beta

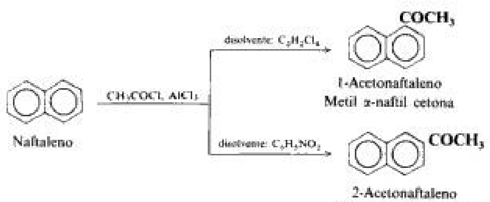
En las estructuras I, II y IV se conserva el sexteto aromático del anillo que no sufre ataque, por lo que éstas mantienen la estabilización completa por resonancia de un anillo bencénico (36 kcal/mol). Por otra parte, en las estructuras III, V y VI se destruye el sexteto aromático de ambos anillos, lo que significa un sacrificio considerable de estabilización por resonancia. Es, por tanto, evidente que son mucho más estables las estructuras I, II y IV.

Hay dos de estas estructuras contribuyentes estables (I y II) para el ataque a la posición α y sólo una (IV) para el ataque en β, de manera que podemos suponer que el carbocatión resultante del ataque en α (lo mismo que el estado de transición correspondiente) sea mucho más estable que el ion (y el estado de transición conducente a ese ion) que resulta del ataque en β; con esto, la nitración sería mucho más rápida en la posición α.

A través del estudio de hidrocarburos polinucleares veremos que, en general, puede justificarse la orientación con este principio: de todas las numerosas estructuras que contribuyen al carbocatión intermediario, las importantes son las que requieren del menor sacrificio de estabilización por resonancia. Incluso veremos que este principio no sólo se considera en la orientación electrofílica, sino también en la oxidación, reducción y adición.

34.10 Acilación del naftaleno según Friedel-Crafts

Puede acetilarse naftaleno con cloruro de acetilo en presencia de cloruro de aluminio; la orientación la determina el disolvente específico que se utiliza: predomina *alfa* en sulfuro de carbono o disolventes tales como tetracloroetano, y *beta* en nitrobenceno. (El efecto del nitrobenceno ha sido atribuido a la formación de un complejo entre éste, el cloruro de ácido y cloruro de aluminio, el cual atacaría la posición *beta* de mayor espacio, debido a su gran tamaño.)



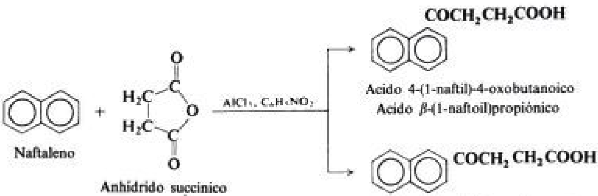
La acetilación (y la sulfonación, Sec. 34.11) permite así el acceso a la serie *beta* de derivados del naftaleno. Por ejemplo, si tratamos 2-acetonaftaleno con hipohalogenito, tenemos la mejor manera de obtener ácido β-naftoico.



2-Acetonaftaleno
Metil β-naftil cetona

Acido β-naftoico
(*Rendimiento 88%*)

La acilación del naftaleno con anhidrido succínico da una mezcla de productos *alfa* y *beta*; no obstante, los dos son separables, y son importantes en la síntesis de sistemas anulares superiores (véase Sec. 34.19).

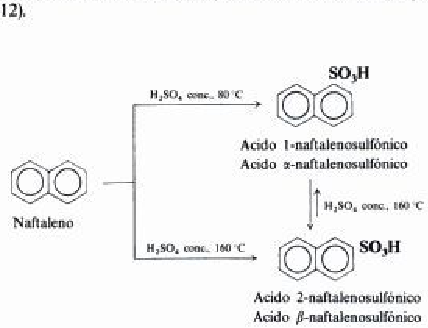


La alquilación de Friedel-Crafts del naftaleno es de escaso valor por varias razones: la gran reactividad del naftaleno que permite reacciones colaterales y polialquilaciones, y la disponibilidad de alquilnaftalenos que se obtienen por acilación o cierre anular (Sec. 34.14).

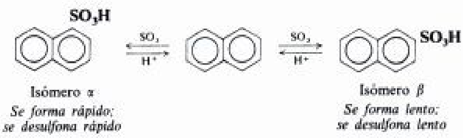
34.11 Sulfonación del naftaleno

La sulfonación del naftaleno a 80 °C da principalmente ácido 1-naftalenosulfónico; si se hace a 160 °C o más, se obtiene principalmente ácido 2-naftalenosulfónico. Cuando el ácido 1-naftalenosulfónico se calienta con ácido sulfúrico a 160 °C, se convierte, en gran parte, en el

2-isómero. Este comportamiento se hace comprensible si recordamos que la sulfonación es reversible (Sec. 14.12).



Igual que la nitración y la halogenación, la sulfonación es más rápida en posición α, puesto que ésta comprende el carbocatión intermediario más estable; sin embargo, y por la misma razón, el protón ataca más rápido, en la desulfonación siguiente, en la posición α. La sulfonación en β es más lenta, pero una vez formado el ácido β-sulfónico, éste tiende a resistir la desulfonación; esta última es lenta a temperaturas bajas, por lo que aislamos el producto de formación más rápida, o sea, el ácido *alfa*-naftalenosulfónico. A temperaturas más elevadas, la desulfonación pasa a ser importante, el equilibrio se establece con mayor velocidad, y obtenemos el producto más estable, es decir, el ácido *beta*-naftalenosulfónico.



Tenemos aquí una situación exactamente análoga a otra que hemos visto varias veces anteriormente: en las adiciones 1,2 y 1,4 a dienos conjugados (Sec. 10.27), en la alquilación de Friedel-Crafts del tolueno (Sec. 15.12) y en la sulfonación de fenoles (Problema 28.12, Sección 28.10). El factor controlador es la *velocidad de reacción* a temperaturas bajas, y la *posición de equilibrio* a temperaturas elevadas.

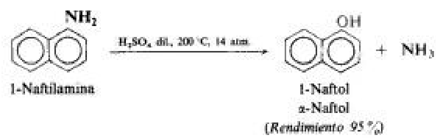
La sulfonación es de una importancia considerable en la química del naftaleno porque permite el acceso a naftalenos *beta*-sustituidos, como se demuestra en la siguiente sección.

34.12 Naftoles

Pueden prepararse los naftoles con los ácidos sulfónicos correspondientes por fusión con álcali, igual que los fenoles ya estudiados. También pueden obtenerse neftoles con las

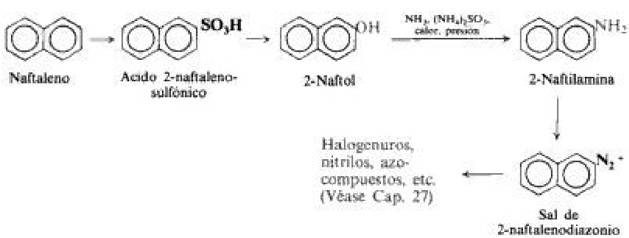


naftilaminas por hidrólisis directa en condiciones ácidas. (Esta reacción, que no es aplicable a la serie del benceno, es superior a la hidrólisis de sales de diazonio.)



Los naftalenos α-sustituidos se preparan, como los bencenos sustituidos, por medio de una serie de reacciones que parten de un nitrocompuesto (Sec. 34.8). En cambio, la preparación de naftalenos β-sustituidos no puede iniciarse con un nitrocompuesto, puesto que la nitración no sucede en la posición β. La vía a β-naftilamina y, por medio de ésta, a las versátiles sales de diazonio, pasa por β-naftol que se obtiene de ácido β-sulfónico; se convierte éste en β-naftilamina, cuando se calienta a presión con amoniaco y sulfito de

Síntesis de naftalenos β-sustituidos



amonio (la **reacción de Bucherer**, no aplicable en la serie bencénica, salvo en casos excepcionales).

Los naftoles dan las reacciones usuales de fenoles. La copulación con sales de diazonio es de gran importancia en la manufactura de colorantes (véase Sec. 27.18); en la sección siguiente se estudia la orientación de esta sustitución.

34.13 Orientación de la sustitución electrofílica en derivados del naftaleno

Acabamos de ver que el naftaleno se nitra y halogena esencialmente en posición α y que se sulfona y acila tanto en α como en β, lo que depende de las condiciones. Ahora bien, ¿en qué posición se fijará un *segundo* sustituyente, y cómo es influenciada la orientación por el grupo presente?

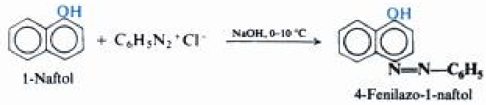
En la serie del naftaleno, la orientación de la sustitución es más compleja que en la del benceno, puesto que un segundo grupo puede unirse al anillo que tiene el primer sustituyente o al otro anillo; hay siete posiciones diferentes expuestas al ataque, contra sólo tres en el benceno monosustituido.

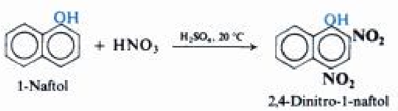
En la sustitución adicional de un naftaleno monosustituido puede anticiparse generalmente el o los productos principales de acuerdo con las reglas siguientes, las cuales son razonables a la luz de la teoría estructural y con respecto a la sustitución electrofílica aromática, tal como la entendemos.

(a) Un grupo activante (que libera electrones) tiende a dirigir la sustitución adicional al mismo anillo. Un grupo activante en posición 1 dirige a 4 (y, en menor grado, a 2); si el activante se encuentra en posición 2 dirige a 1.

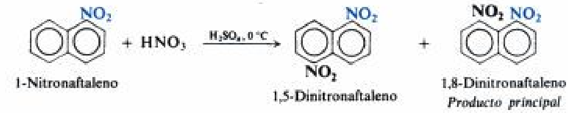
(b) Un grupo desactivante (que atrae electrones) tiende a dirigir la sustitución adicional hacia el otro anillo: a una posición α en la nitración o halogenación, o a una α o β en una sulfonación (lo que depende de la temperatura).

Algunos ejemplos:







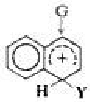




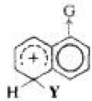
Estas reglas no siempre se cumplen para la sulfonación porque la reacción es reversible y tiende a efectuarse en una posición β a temperaturas elevadas. Sin embargo, si tenemos presente esta característica de la sulfonación, es posible justificar la formación de los productos que realmente se obtienen.

Hemos visto (Sec. 34.9) que la orientación en el naftaleno se puede explicar de la misma forma que la orientación en bencenos sustituidos: a partir de la formación del carbocatión intermediario más estable. Teniendo en cuenta las estabilidades relativas de estos carbocationes naftalénicos, consideramos que los que conservan el sexteto aromático son mucho más estables y, por tanto, más importantes. Veamos si podemos explicar de igual forma la orientación en naftalenos sustituidos.

Las estructuras que conservan un sexteto aromático son las que tienen la carga positiva en el anillo atacado; en consecuencia, la carga se desarrolla principalmente en este anillo. Por tanto, el ataque será más fácil en el anillo que mejor pueda acomodar una carga positiva: el anillo que tiene el grupo que libera electrones (grupo activante), o el que *no* tiene uno que los atrae (grupo desactivante). (Hemos llegado a la conclusión bastante razonable de que un grupo ejerce su mayor efecto, activante o desactivante, en el anillo al que está unido.)

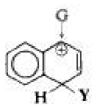


G libera electrones: activante, ataque en el mismo anillo

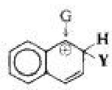


G atrae electrones: desactivante, ataque en el otro anillo

Un grupo que libera electrones ubicado en posición 1 puede ayudar a acomodar mejor la carga positiva si el ataque se produce en la posición 4 (o posición 2), mediante estructuras como I y II.



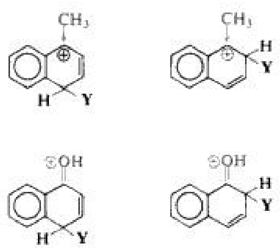
I



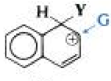
II

G libera electrones: si está en posición 1, dirige ataque a posiciones 4 ó 2

Esto es cierto si el grupo libera electrones por medio de un efecto inductivo o mediante un efecto de resonancia. Por ejemplo:

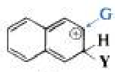


Un grupo que libera electrones ubicado en 2 podría ayudar al acomodo de la carga positiva si el ataque tiene lugar en la posición 1 (mediante estructuras del tipo III) o en la posición 3 (mediante estructuras del tipo IV).



III

Más estable: se conserva sexteto aromático



IV

Menos estable: se destruye sexteto aromático

G libera electrones: si está en posición 2, dirige ataque a posición 1

Podemos apreciar, sin embargo, que sólo las estructuras del tipo III conservan un sexteto aromático; éstas son mucho más estables que IV y son las únicas importantes. En consecuencia, no es extraño que la sustitución tenga lugar casi exclusivamente en posición 1.

34.14 Síntesis de derivados del naftaleno por cierre de anillos. La síntesis de Haworth

Hemos visto que casi siempre se preparan derivados del benceno comenzando con un compuesto que ya contiene el anillo aromático: el propio benceno o bien un benceno sustituido simple. Raras veces se genera el anillo bencénico en el transcurso de una síntesis.

Aunque los compuestos que contienen otros sistemas anulares aromáticos también se preparan a menudo partiendo del hidrocarburo matriz, hay excepciones importantes: se trata de síntesis, en las que se genera, de hecho, el sistema anular, o parte de él. Estos procesos generalmente comprenden dos etapas: **cierre del anillo** (o **ciclación**) y **aromatización**.

Como un ejemplo, estudiemos sólo un método que se emplea para obtener ciertos derivados naftalénicos: la **síntesis de Haworth** (desarrollada por R. D. Haworth en la Universidad de Durham, Inglaterra). La figura 34.3 ilustra el esquema básico que daría el propio naftaleno (el cual evidentemente no se prepara así).

Todos los pasos son conocidos: la reacción con la que se forma el segundo anillo es simplemente una acilación de Friedel-Crafts que esta vez comprende dos partes de la misma molécula. Como muchos de los métodos para cerrar anillos, éste no implica una reacción nueva, sino únicamente la adaptación de una tradicional.

Para obtener naftalenos sustituidos puede modificarse el esquema básico de uno o de todos los modos siguientes:

(a) Puede emplearse un benceno sustituido, en vez de benceno, con lo que se obtiene un naftaleno β-sustituido. Tolueno, anisol o bromobenceno, por ejemplo, sufren la reacción de Friedel-Crafts inicial principalmente en posición *para*; una vez cerrado

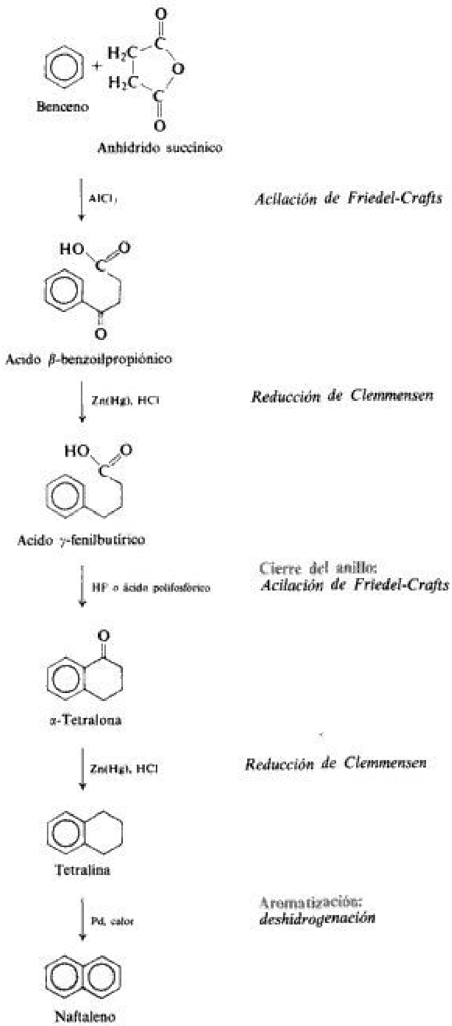
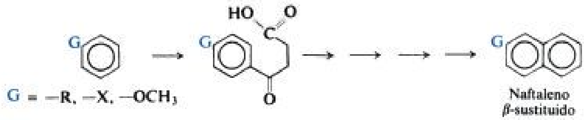
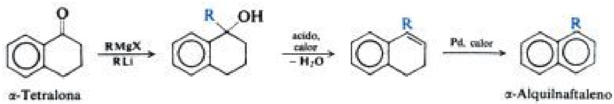


Fig. 34.3 Síntesis de Haworth para derivados del naftaleno.

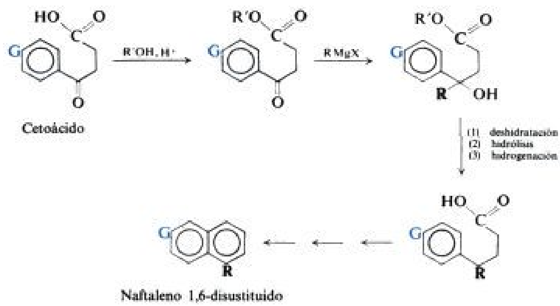
el anillo, debe quedar el sustituyente que originalmente se encontraba en el anillo bencénico en una posición β del naftaleno.



(b) Puede tratarse la cetona cíclica intermediaria (una α-tetralona) con un reactivo de Grignard para introducir un grupo alquilo (o arilo) en una posición α.



(c) Puede tratarse el cetoácido original (en forma del éster correspondiente) con un reactivo de Grignard, con lo que puede introducirse un grupo alquilo (o arilo) en una posición α. El éxito de esta reacción depende del hecho de que un éster reacciona mucho más lentamente que una cetona con un reactivo de Grignard.



Combinando estas modificaciones adecuadamente, pueden prepararse numerosos naftalenos sustituidos.

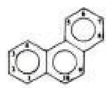
ANTRACENO Y FENANTRENO

34.15 Nomenclatura para derivados del antraceno y del fenantreno

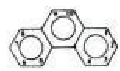
Las posiciones en el antraceno y en el fenantreno se designan mediante números, tal como se indica a continuación:



Antraceno



o



Fenantreno

Encontraremos ejemplos en las secciones 34.17 a 34.19.

34.16 Estructura del antraceno y el fenantreno

Debi… máti-
cos. … aleno
y co… lapan
parci…

Fig. 34.4 Configuración electrónica y forma molecular. Modelo de (*a*) antraceno, (*b*) fenantreno.

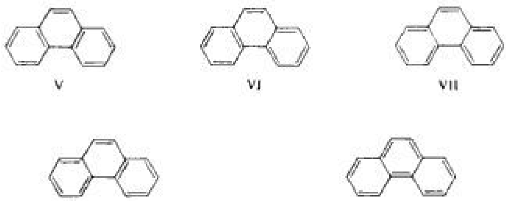
Desde el punto de vista de enlaces de valencia, se considera que el antraceno es un híbrido de las estructuras I-IV,



I II III IV

Antraceno

y el fenantreno, un híbrido de las estructuras V-IX. Los calores de combustión indican que el



V VI VII VIII IX

Fenantreno

antraceno tiene una energía de resonancia de 84 cal/mol, mientras que el fenantreno tiene una energía de resonancia de 92 kcal/mol.



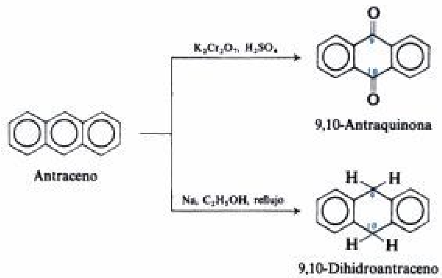
X Antraceno XI Fenantreno

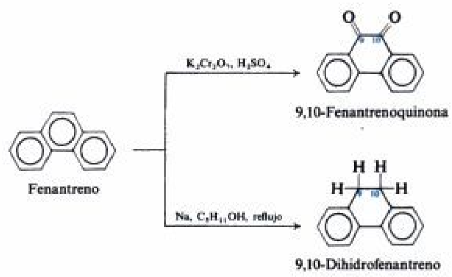
Por razones prácticas, representaremos el antraceno y el fenantreno por las estructuras únicas X y XI, respectivamente, en las que los círculos representan sextetos aromáticos que se solapan parcialmente.

34.17 Reacciones del antraceno y del fenantreno

El antraceno y el fenantreno son aún menos resistentes a la oxidación y reducción que el naftaleno Ambos hidrocarburos se oxidan a las 9,10-quinonas y se reducen a los 8,10-dihidrocompuestos correspondientes. La orientación y la facilidad relativa con que se llevan a cabo estas reacciones, son comprensibles teniendo en cuenta las estructuras implicadas. Un ataque a las posiciones 9 y 10 deja intactos dos anillos bencénicos, lo que permite una pérdida de sólo 12 kcal de energía de resonancia (84 − 2 × 36) para el antraceno y de 20 kcal (92 − 2 × 36) para el fenantreno. (En el caso del fenantreno, los dos anillos que

quedan son conjugados; según el grado de estabilización del producto por esta conjugación, se estima que puede ser de 0 a 8 kcal/mol, la pérdida puede ser aún inferior a 20 kcal.)



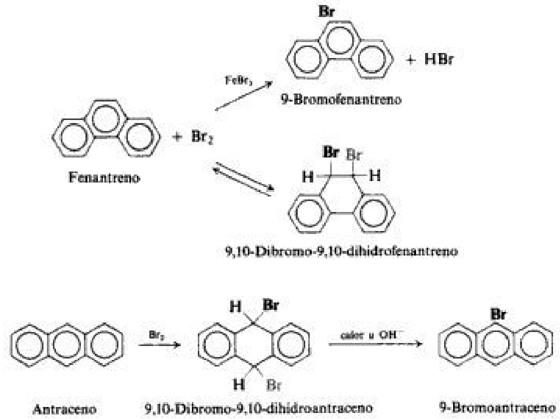


Tanto el antraceno como el fenantreno se sustituyen electrofílicamente. Sin embargo, estas reacciones son de escaso valor en síntesis, salvo algunas excepciones, debido a la formación de mezclas y de productos polisustituidos. Por lo general se obtienen los derivados de estos dos hidrocarburos por otros métodos: por sustitución electrofílica de 9,10-antraquinona o 9,10-dihidrofenantreno, por ejemplo, o mediante cierres anulares (Secs. 34.18 y 34.19).

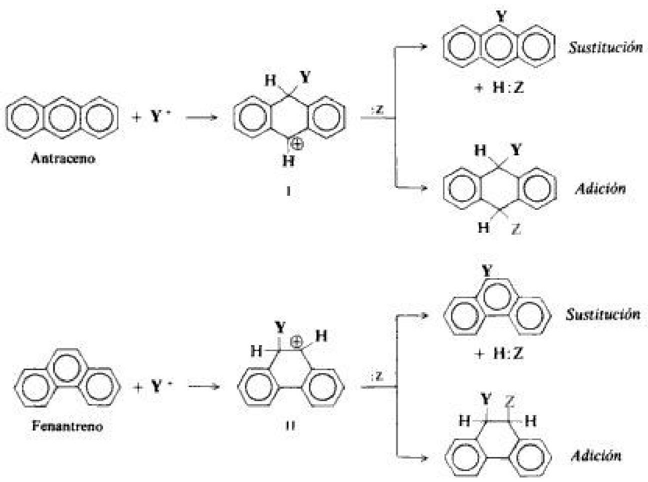
La bromación del antraceno o del fenantreno se realiza en la posición 9. (9-Bromofenantreno es un intermediario útil para la preparación de ciertos fenantrenos 9-sustituidos.) En los dos casos, y en particular para el antraceno, se manifiesta una tendencia a la adición, con formación de los 9,10-dibromo-9,10-dihidroderivados.

Esta reactividad de las posiciones 9 y 10 frente a un ataque electrofílico es comprensible cuando la reacción conduce finalmente a una sustitución o a una adición. El carbocatión que

se forma inicialmente es el más estable, I o II, en el que se conservan sextetos aromáticos en dos de los tres anillos. Este carbocatión puede (a) entregar un protón para dar el producto de



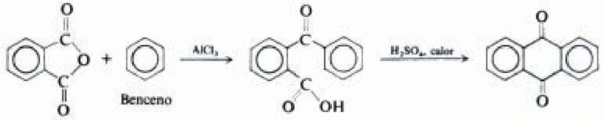
sustitución, o (b) aceptar una base para generar el producto de adición. La tendencia a la adición de estos compuestos se debe indudablemente a la pérdida insignificante de energía de resonancia (12 kcal/mol para antraceno, 20 kcal/mol o menos para fenantreno).



34.18 Preparación de derivados del antraceno por cierre de anillos. Antraquinonas

Raras veces se preparan derivados del antraceno con el propio antraceno; se suele hacer con métodos que cierran anillos. Al igual que en el caso del naftaleno, el más importante de estos métodos comprende la utilización de la acilación de Friedel-Crafts. Los productos que se obtienen inicialmente son **antraquinonas**, que pueden convertirse en los antracenos correspondientes por reducción con cinc y álcali. Este último paso se realiza raras veces, puesto que las quinonas son, sin lugar a dudas, los derivados más importantes.

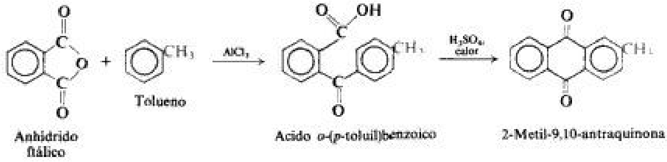
La siguiente serie de reacciones ilustra el esquema básico. (Grandes cantidades de antraquinonas se manufacturan así para la industria de colorantes.)



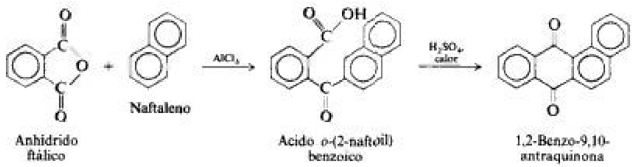
Anhídrido ftálico   Acido *o*-benzoilbenzoico   9,10-Antraquinona

Este esquema básico puede modificarse de varias maneras.

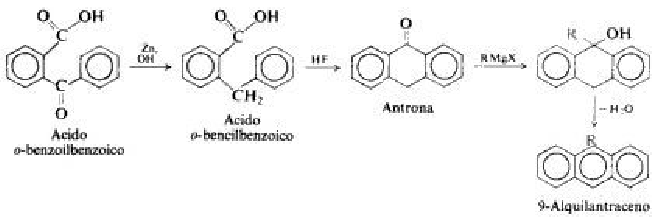
(a) En lugar de benceno puede utilizarse un monosustituido, obteniéndose una antraquinona 2-sustituida. (La acilación inicial es principalmente *para*. Si esta posición está bloqueada, es posible la acilación *orto*.) Por ejemplo:



(b) En lugar de benceno puede emplearse un compuesto polinuclear, resultando un producto con más de tres anillos. Por ejemplo:



(c) Antes de proceder al cierre anular puede reducirse el ácido *o*-aroilbenzoico intermediario, lo que permite obtener antracenos 9-sustituidos mediante reacciones de Grignard.



Los colorantes antraquinoides son de gran importancia tecnológica, por lo que se ha hecho mucho para desarrollar síntesis de grandes sitemas anulares que comprenden la estructura quinónica. Los siguientes son varios ejemplos de colorantes antraquinoides:



34.19 Preparación de derivados del fenantreno por cierre de anillos

La síntesis de Haworth con anhidrido succínico (Sec. 34.14) proporciona una vía excelente hacia los fenantrenos sustituidos si se emplea naftaleno en lugar de benceno.

El esquema básico se desarrolla en la figura 34.5. Se acila naftaleno con anhídrido succínico, tanto en la posición 1, como en la 2; ambos productos son separables y los dos pueden convertirse en fenantreno. Obsérvese que el ácido γ-(2-naftil)butírico se cierra en la posición 1 para dar fenantreno y no en la 3, con lo que resultaría antraceno; la cadena lateral liberadora de electrones en la posición 2 dirige la sustitución adicional a 1 (Sec. 34.13).

Se logran fenantrenos sustituidos por modificación del esquema básico de la forma ya descrita para el método de Haworth (Sec. 34.14).

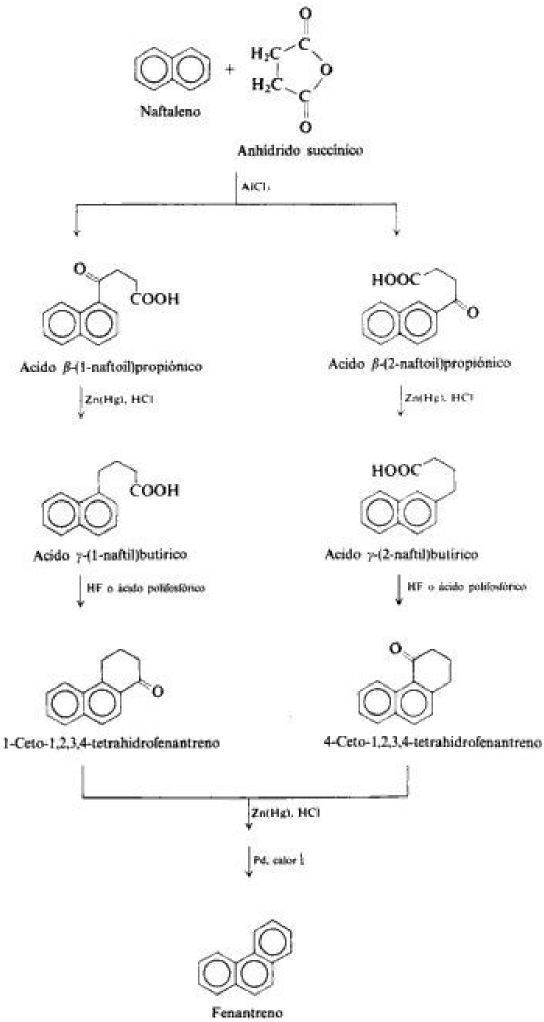
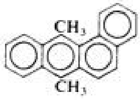


Fig. 34.5 Síntesis de Haworth para derivados del fenantreno.

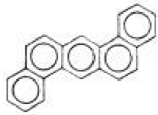
34.20 Hidrocarburos carcinógenos. Oxidos de arenos

En los últimos años se ha encontrado un número cada vez mayor de compuestos *carcinógenos*, esto es, que producen cáncer. De hecho, se ha sugerido que el cáncer es primordialmente una enfermedad ambiental. Así como el drenaje de pantanos y la eliminación de mosquitos pueden utilizarse para controlar la malaria y la fiebre amarilla, la eliminación de carcinógenos del ambiente podría reducir drásticamente la incidencia de este mal.

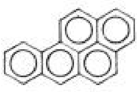
Entre los carcinógenos más potentes se encuentran ciertos hidrocarburos polinucleares, como



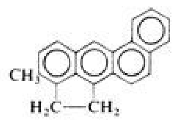
7,12-Dimetil-benz[*a*]antraceno



Dibenz[*a,h*]antraceno



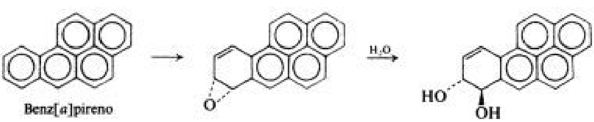
Benz[*a*]pireno



3-Metilcolantreno

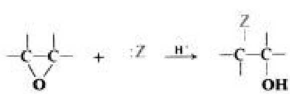
Estos hidrocarburos son los productos de la combustión incompleta de materia orgánica, como carbón, petróleo y tabaco, y se hallan muy difundidos, por lo que bien pueden ser una causa importante del cáncer humano. Una consecuencia de este hecho es que gran parte de la investigación de la acción de los carcinógenos se ha centrado en torno a hidrocarburos polinucleares.

Cuando una sustancia foránea penetra en un organismo, éste trata de eliminarla. Si el intruso es de baja solubilidad en agua, dicha eliminación generalmente adopta la forma de una conversión más hidrosoluble que se excreta sin dificultad. Parece haberse establecido que los hidrocarburos polinucleares son convertidos en *óxidos de arenos*, es decir, epóxidos en los que necesariamente ha sido destruida la aromaticidad de uno de los anillos. Por ejemplo:



Benz[*a*]pireno — 7,8-Oxido de benz[*a*]pireno — Benz[*a*]pireno-7,8,dihidro-7,8-diol

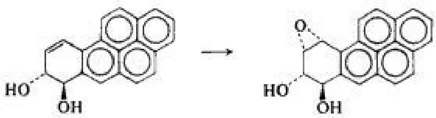
Se sabe que un epóxido sufre típicamente la *sustitución nucleofílica*, una reacción que abre el anillo del epóxido para dar un producto que contiene dos grupos funcionales (Secciones 19.13 y 19.14).



En la hidrólisis, el nucleófilo es agua, y el producto es un 1,2-diol. En un organismo, la hidrólisis (catalizada enzimáticamente, por supuesto) es una de las reacciones principales de

los óxidos de arenos: los dioles resultantes sufren otras reacciones y el material es finalmente excretado.

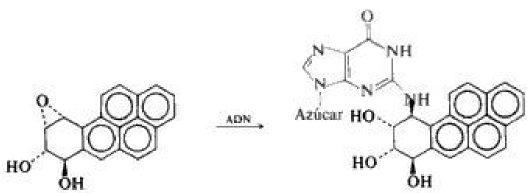
Sin embargo, algunos de estos dioles sufren *mayor* epoxidación, de una manera regio y estereoselectiva, para dar dihidroxi-epóxidos. Benz[*a*]pireno, por ejemplo, se convierte en el diol-epóxido I.



I

Se cree que son estos dihidroxi-epóxidos los verdaderos carcinógenos que se forman durante el metabolismo de los hidrocarburos polinucleares.

Pues bien, ¿cómo causan el cáncer estos epóxidos? Cuando se hace reaccionar el diolepóxido I con el *ácido nucleico* ADN (Sec. 41.8) en un tubo de ensayo y se degrada el producto, se obtiene el compuesto II.



I II

Ha tenido lugar una reacción perfectamente simple y conocida: *ataque nucleófilo a un epóxido*. El $—NH_2$ del nucleósido ha atacado al C-10 del epóxido mediante su base guanina, abriendo el anillo con inversión estereoquímica, para dar el producto II *trans*.

Este mismo compuesto II es el producto principal de la acción del hidrocarburo original benz[*a*]pireno sobre ADN y ARN en células humanas. El daño que se observa en el ADN por esta reacción es fácil de comprender: la unión de este grupo hidrocarbonado tan grande a guanina evidentemente impide que ésta se ajuste en la hélice doble del ADN y que establezca puentes de hidrógeno con una citosina en la hebra opuesta (Sec. 41.8). Este daño implica mutaciones, y con ellas una probabilidad mayor de carcinogénesis.

Se cree que muchas sustancias carcinógenas operen esencialmente de la misma manera; son electrófilas y sufren un ataque nucleofílico por medio de una base nucleosídica de ADN. Las nitrosaminas (Sec. 27.11), que se generan por acción sobre las proteínas de la carne, parece que ejercen los efectos carcinógenos mediante su poder alquilante. En general, son cancerígenos por su poder alquilante. En general, son cancerígenos los agentes metilantes; incluso la unión de los pequeños grupos metilo es suficiente para interferir con el apareamiento de bases en la doble hélice.

PROBLEMAS

1. Escríbanse las estructuras y los nombres de los productos principales de la reacción (si la hay) del naftaleno con:

(a) CrO_3, CH_3COOH
(b) O_2, V_2O_5
(c) Na, C_2H_5OH
(d) Na, $C_5H_{11}OH$
(e) H_2, Ni
(f) HNO_3, H_2SO_4
(g) Br_2
(h) H_2SO_4 conc., 80 °C
(i) H_2SO_4 conc., 160 °C
(j) CH_3COCl, $AlCl_3$, CS_2
(k) CH_3COCl, $AlCl_3$, $C_6H_5NO_2$
(l) anhidrido succínico, $AlCl_3$, $C_6H_5NO_2$

2. Escríbanse las estructuras y los nombres de los productos principales de la reacción de HNO_3/H_2SO_4 con:

(a) 1-metilnaftaleno
(b) 2-metilnaftaleno
(c) 1-nitronaftaleno
(d) 2-nitronaftaleno
(e) ácido 1-naftalenosulfónico
(f) ácido 2-naftalenosulfónico
(g) *N*-(1-naftil)acetamida
(h) *N*-(2-naftil)acetamida
(i) α-naftol
(j) β-naftol
(k) antraceno

3. Al nitrar 2-metilnaftaleno se obtienen tres mononitroderivados isómeros. Por oxidación enérgica, uno de ellos da ácido 3-nitro-1,2,4-bencenotricarboxílico, mientras que los otros dos dan ácido 3-nitroftálico. Escríbanse los nombres y las estructuras de los tres nitrocompuestos isómeros originales.

4. A partir de naftaleno, y usando cualquier reactivo orgánico e inorgánico que sea necesario, desarróllense todos los pasos de una posible síntesis para cada uno de los compuestos siguientes:

(a) α-naftol
(b) β-naftol
(c) α-naftilamina
(d) β-naftilamina
(e) 1-yodonaftaleno
(f) 2-yodonaftaleno
(g) 1-nitronaftaleno
(h) 2-nitronaftaleno
(i) ácido α-naftoico
(j) ácido β-naftoico
(k) ácido 4-(1-naftil)butanoico
(l) α-naftaldehído
(m) β-naftaldehído
(n) 1-fenilazo-2-naftol
(o) 1-amino-2-naftol. [*Indicación*: Use producto de (n).]
(p) 4-amino-1-naftol
(q) 1-bromo-2-metoxinaftaleno
(r) 1,5-diaminoftaleno
(s) 4,8-dibromo-1,5-diyodonaftaleno
(t) ácido 5-nitro-2-naftalenosulfónico
(u) 1,2-diaminonaftaleno
(v) 1,3-diaminonaftaleno
(w) ácido *o*-aminobenzoico
(x) fenantreno
(y) 9,10-antraquinona
(z) antraceno

5. El naftaleno ha sido transformado en otro hidrocarburo por la serie de reacciones siguiente:

Naftaleno + Na, $C_5H_{11}OH \longrightarrow$ A ($C_{10}H_{12}$)
A + anhidrido succínico, $AlCl_3 \longrightarrow$ B ($C_{14}H_{16}O_3$)
B + Zn(Hg) + HCl $\longrightarrow$ C ($C_{14}H_{18}O_2$)
C + HF anhidro $\longrightarrow$ D ($C_{14}H_{16}O$)
D + Zn(Hg) + HCl $\longrightarrow$ E ($C_{14}H_{18}$)
E + Pd/C + calor $\longrightarrow$ F ($C_{14}H_{10}$, p.f. 100-101 °C) + $4H_2$
¿Qué es F? ¿Qué son de A a E?

6. Utilizando como materias primas hidrocarburos con menos anillos, desarróllense todos los pasos para una posible síntesis de cada uno de los compuestos siguientes:

(a) 6-metoxi-4-fenil-1-metilnaftaleno
(b) 1,2-benzantraceno
(c) 9-fenilantraceno
(d) 1-fenilfenantreno
(e) 1,9-difenilfenantreno

7. La acilación del fenantreno con anhídrido succínico se efectúa en las posiciones 2 y 3. La secuencia de reducción, cierre anular y aromatización convierte al 2-isómero en G y H, y al 3-isómero, en G.

¿Cuáles son la estructura y el nombre de G? ¿De H?

8. Cuando se hierve ácido 4-fenil-3-butenoico a reflujo, se forma un producto, $C_{10}H_8O$, soluble en NaOH acuoso, pero no en $NaHCO_3$ acuoso, que reacciona con cloruro de bencenodiazonio para dar un sólido anaranjado rojizo. ¿Cuál es el producto y a través de qué serie de pasos es probable que se forme?

9. El antraceno reacciona fácilmente con anhídrido maleico para producir I, $C_{18}H_{12}O_3$, que puede hidrolizarse con J, un ácido dicarboxílico de fórmula $C_{18}H_{14}O_4$. (a) ¿Qué reacción intervendrá en la formación de I? (b) ¿Cuál será la estructura más probable de I? ¿Y de J?

El antraceno reacciona con fumarato de metilo para originar un producto que por hidrólisis da K, un ácido dicarboxílico de fórmula $C_{18}H_{14}O_4$. (c) Compárense las estructuras de J y de K. (*Indicación*: Véase Problema 8, Cap. 31.)

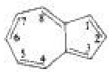
El antraceno reacciona con *p*-benzoquinona para producir L, $C_{20}H_{14}O_2$. En ácido, L sufre transposición a una hidroquinona, M, $C_{20}H_{14}O_2$. La oxidación de M genera una nueva quinona, N, $C_{20}H_{12}O_2$. La aminación reductiva de N produce una diamina, O, $C_{20}H_{16}N_2$, cuya desaminación por el método usual produce el hidrocarburo *tripticeno*, $C_{20}H_{14}$. (d) ¿Cuál es la estructura probable del tripticeno? ¿Cuál es la estructura de los compuestos L a O?

10. La reducción de anillos aromáticos por la acción de Li metálico en amoniaco produce generalmente una adición 1,4 con generación de un dihidrocompuesto. Del naftaleno, $C_{10}H_8$, se puede obtener así $C_{10}H_{10}$. (a) Escríbase la estructura de este dihidrocompuesto.

Es posible una reducción similar para 2-metoxinaftaleno (metil 2-naftil éter). (b) Escríbase la estructura de este dihidrocompuesto. (c) Si este dihidroéter se degrada con ácido, ¿cuál será la estructura del compuesto inicial? (d) ¿Qué cambio adicional sufrirá este producto inicial y cuál será el producto final?

11. La reducción de naftaleno con Li metálico en $C_2H_5NH_2$ da 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftaleno, con un rendimiento del 52 %. (a) ¿Qué da este compuesto por ozonólisis?

El tratamiento del producto de la ozonólisis ($C_{10}H_{16}O_2$) con base genera una cetona no saturada ($C_{10}H_{14}O$). (b) ¿Cuál es su estructura? (c) Indíquese cómo puede transformarse esta cetona en *azuleno*, $C_{10}H_8$, un hidrocarburo azul que es isómero con el naftaleno.



I

Azuleno

12. (a) El azuleno (problema anterior) es una molécula plana y su calor de combustión es unas 40 kcal/mol más bajo que el calculado por el método del problema 13.2 (Sec. 13.5). Se acopla con sales de diazonio y sufre la nitración y acilación de Friedel-Crafts. Justifíquense estas propiedades del azuleno, tanto mediante estructuras de valencia, como con orbitales. ¿Cuál podría ser una representación más adecuada que la fórmula I del azuleno?

(b) El momento dipolar del azuleno es de 1.08 D, y el del 1-cloroazuleno, 2.69 D. ¿Cuál es la dirección del momento dipolar del azuleno? ¿Concuerda esta estructura con la deducida en (a)?

13. (a) En solución de CF_3COOH, el azuleno presenta el siguiente espectro RMN:

a singulete,	δ 4.4, 2H
b doblete,	δ 7.8, 1H
c doblete,	δ 8.1, 1H
d multiplete,	δ 9, 5H

y en solución de CF_3COOD, el siguiente:

a singulete,	δ 8.1, 1H
b multiplete,	δ 9, 5H

¿Qué compuesto da origen al espectro en CF_3COOH? ¿En CF_3COOD? Identifíquense todas las señales RMN.

(b) En vista de su estructura para el azuleno (problema anterior), ¿cómo se explica lo que sucede en la solución de CF_3COOH? ¿Qué se obtendría por neutralización de esta solución?

(c) Indíquese en detalle cómo debe haberse formado el compuesto que da origen al espectro en CF_3COOD. ¿Qué se obtendría por neutralización de esta solución?

(d) ¿En qué posiciones tendrán lugar la nitración, la acilación de Friedel-Crafts y la copulación con sales de diazonio en azuleno?

14. El azuleno reacciona con *n*-butil-litio para dar un *n*-butilazuleno, después de una hidrólisis y deshidrogenación; con amida de sodio reacciona en forma similar para generar un aminoazuleno. ¿A qué tipo de reacciones pertenecen estas sustituciones? ¿En qué anillo deben producirse estas sustituciones? ¿En qué posición?

15. La estructura del *eudaleno*, $C_{14}H_{16}$, un producto de la degradación del eudesmol (un terpeno que se encuentra en el aceite de eucalipto) fue establecida mediante la síntesis siguiente:

p-isopropilbenzaldehido + bromoacetato de etilo, Zn; luego $H_2O \longrightarrow$ P ($C_{14}H_{20}O_3$)
P + ácido, calor $\longrightarrow$ Q ($C_{14}H_{18}O_2$)
Q + Na, alcohol etílico $\longrightarrow$ R ($C_{12}H_{18}O$)
R $\xrightarrow{HBr}$ $\xrightarrow{KCN}$ $\xrightarrow{H_2O,\ H^+}$ $\xrightarrow{SOCl_2}$ S ($C_{13}H_{17}OCl$)
S + $AlCl_3$, tibio $\longrightarrow$ T ($C_{13}H_{16}O$)
T + CH_3MgBr, luego $H_2O \longrightarrow$ U ($C_{14}H_{20}O$)
U + ácido, calor $\longrightarrow$ V ($C_{14}H_{18}$)
V + azufre, calor $\longrightarrow$ eudaleno ($C_{14}H_{16}$)

¿Cuáles son la estructura y el nombre sistemático del eudaleno? (*Información útil*: Véase la nota al final del Problema 34.5, Sec. 34.7).

16. Muchos compuestos aromáticos polinucleares no contienen anillos fusionados, como el bifenilo y el trifenilmetano, por ejemplo. Escríbanse las estructuras y los nombres para los compuestos W a II, que se forman en las siguientes síntesis de tales compuestos polinucleares.

(a) 1,2,4,5-tetraclorobenceno + H_2O, calor $\longrightarrow$ W ($C_6H_3OCl_3$)
W + HCHO + $H_2SO_4 \longrightarrow$ [X, $C_7H_5O_2Cl_3$] $\longrightarrow$ Y ($C_{13}H_6O_2Cl_6$),
«Hexaclorofeno», soluble en base

(b) *m*-bromotolueno + Mg, éter $\longrightarrow$ Z (C_7H_7MgBr)
Z + 4-metilciclohexanona, luego $H_2O \longrightarrow$ AA ($C_{14}H_{20}O$)
AA + H^+, calor $\longrightarrow$ BB ($C_{14}H_{18}$)
BB + Pd/C, calor $\longrightarrow$ CC ($C_{14}H_{14}$)

(c) benzoato de etilo + C_6H_5MgBr, luego $H_2O \longrightarrow$ DD ($C_{19}H_{16}O$)
DD + HBr concentrado $\longrightarrow$ EE ($C_{19}H_{15}Br$)
EE + Ag $\longrightarrow$ FF ($C_{38}H_{30}$)

(d) $(C_6H_5)_3COH + C_6H_5NH_2$ + ácido $\longrightarrow$ GG ($C_{25}H_{21}N$)
GG + $NaNO_2$ + HCl; luego $H_3PO_2 \longrightarrow$ HH ($C_{25}H_{20}$)

(e) $C_6H_5COCH_3$ + ácido + calor $\longrightarrow$ II ($C_{24}H_{18}$)
(*Indicación*: Los ácidos catalizan condensaciones aldólicas.)

17. Cuando se trata 1-nitro-2-aminonaftaleno con nitrilo de sodio y HCl, y luego con agua caliente, no sólo se obtiene 1-nitro-2-naftol, sino también 1-cloro-2-naftol. ¿Cómo se explica la formación del cloronaftol? Estúdiese cuidadosamente la etapa en que se introduce el cloro en la molécula.

18. El tratamiento del fenantreno con diazometano genera un producto JJ, para el que la espectrometría de masas indica un peso molecular de 192. El espectro infrarrojo del JJ se asemeja al del 9,10-dihidrofenantreno; su espectro RMN presenta dos señales de un protón cada una, δ −0.12 y δ 1.48.

(a) ¿Cuál es una estructura posible para JJ, y cómo se forma probablemente? ¿Cómo se explica la formación de JJ en vez de alguno de sus isómeros?

(b) Al irradiar una solución de JJ en *n*-pentano con luz ultravioleta, se obtuvo fenantreno,

2-metilpentano, 3-metilpentano y *n*-hexano; estos alcanos se obtuvieron en la proporción 34:17:49. ¿Qué sucedió en esta reacción? ¿Cuál es su fuerza motriz?

(c) La irradiación de JJ en ciclohexeno dio cuatro productos de fórmula C_7H_{12}. ¿Cuáles podrán ser estos productos?

(d) ¿Qué se obtendría de la irradiación de JJ en *cis*-4-metil-2-penteno? ¿En *trans*-4-metil-2-penteno?

19. Cuando se trata *dihidropentaleno* con algo más de dos moles de *n*-butil-litio, se obtiene un



Dihidropentaleno

material estable, blanco y cristalino, KK. A diferencia del espectro RMN, bastante complejo, de dihidropentaleno, el de KK es sencillo:

a doblete, δ 4.98, $J = 3$ Hz
b triplete, δ 5.73, $J = 3$ Hz
razón área señales $a:b = 2:1$

¿Cuál sería una estructura probable para KK? ¿Qué importancia teórica tienen su formación y su estabilidad?

20. (a) Cuando se tratan *tanto* 1-cloronaftaleno *como* 2-cloronaftaleno con piperiduro de litio y piperidina (Sec. 26.14) disueltos en éter, se obtiene la *misma* mezcla de productos I y II del problema 34.8 (Sec. 34.8) en la proporción 31:69. Indíquense todos los pasos de un mecanismo que explique estos resultados. Justifíquese especialmente por qué 2-cloronaftaleno da la misma mezcla que 1-cloronaftaleno.

(b) 1-Bromo y 1-yodonaftaleno dan I y II en igual proporción que 1-cloronaftaleno, en cambio, la proporción de productos depende de la concentración de piperidina. A concentración alta de piperidina, I puede llegar a constituir hasta un 84 % del producto: a concentraciones bajas de piperidina, la proporción de productos tiende a nivelarse en el valor 31:69.

Justifíquese en detalle estos hechos. Especifíquese lo que sucede para que cambie la proporción de los productos, por qué se ve afectada esta proporción por la concentración de piperidina, y por qué el flúor debe tener un comportamiento diferente al de los otros halogenuros.

21. Escríbanse las fórmulas estructurales para LL hasta UU. Justifíquese en detalle las propiedades de UU.

3,5-dibromo-4-metilanisol + CuCN $\longrightarrow$ LL ($C_{10}H_8ON_2$)
LL + KOH, luego CH_3OH, H^+ $\longrightarrow$ MM ($C_{12}H_{14}O_5$)
MM + $LiAlH_4$ $\longrightarrow$ NN ($C_{10}H_{14}O_3$)
NN + PBr_3 $\longrightarrow$ OO ($C_{10}H_{12}OBr_2$)
OO + Na $\longrightarrow$ PP ($C_{20}H_{24}O_2$)
PP + CrO_3 $\longrightarrow$ QQ ($C_{18}H_{18}O_2$), un sólido amarillo pálido
(*Indicación*: Se establece un enlace carbono-carbono.)
QQ + 2NaOH $\longrightarrow$ RR ($C_{18}H_{16}O_2Na_2$), soluble en agua
RR + O_2 $\longrightarrow$ SS ($C_{18}H_{14}O_2$), un sólido amarillo
SS + $LiAlH_4$ $\longrightarrow$ TT ($C_{18}H_{18}$)
TT + 2,3-dicloro-5,6-dicianoquinona («DDQ») $\longrightarrow$ UU ($C_{18}H_{16}$)

Puede someterse el compuesto UU a nitración, bromación y acilación de Friedel-Crafts. El análisis con rayos X indica que UU es plano o casi plano (salvo para los grupos metilo). Diez enlaces carbono-carbono tienen longitudes entre 1.386 Å y 1.401 Å. El espectro RMN presenta 10H a campo bajo y 6H a campo *muy alto*:

a singulete, δ −4.25 (τ 14.25), 6H
b triplete, δ 8.11, 2H
c doblete, δ 8.62, 4H
d singulete, δ 8.67, 4H

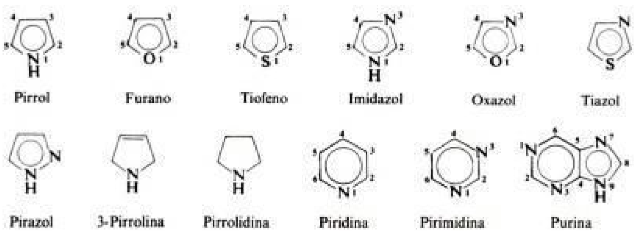
35

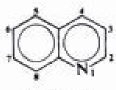
Compuestos heterocíclicos

35.1 Sistemas heterocíclicos

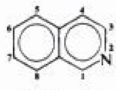
Un **compuesto heterocíclico** es una sustancia que contiene un anillo formado por más de un tipo de átomos.

En la mayoría de los compuestos cíclicos estudiados hasta el momento —benceno, naftaleno, ciclohexanol, ciclopentadieno— los anillos están formados sólo por átomos de carbono; tales compuestos se denominan *homocíclicos* o *alicíclicos*. Sin embargo, también existen anillos que contienen otros átomos además de carbono, siendo los más comunes nitrógeno, oxígeno o azufre. Por ejemplo:

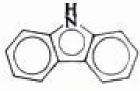




Quinolina



Isoquinolina



Carbazol

Obsérvese que para numerar las posiciones anulares, generalmente se asigna a los heteroátomos los números más bajos posible.

Tabla 35.1 COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS

Nombre	P.f., °C	P.e., °C	Nombre	P.f., °C	P.e., °C
Furano	− 30	32	Piridina	− 42	115
Tetrahidrofurano	− 108	66	α-Picolina	− 64	128
Alcohol furfurílico		171	β-Picolina		143
Furfural	− 36	162	γ-Picolina		144
Acido furoico	134		Piperidina	− 9	106
Pirrol		130	Acido picolínico	137	
Pirrolidina		88	Acido nicotínico	237	
Tiofeno	− 40	84	Acido isonicotínico	317	
			Indol	53	254
			Quinolina	− 19	238
			Isoquinolina	23	243

Ya se han visto numerosos compuestos heterocíclicos: *anhídridos cíclicos* (Sec. 24.9) e *imidas cíclicas* (Sec. 24.14), por ejemplo; *lactonas* (Sec. 24.15) y *lactamas* (Problema 32.2, Sección 32.4); *acetales cíclicos* de alcoholes dihidroxilados (Cap. 21, Problemas, 22); los disolventes *dioxano* y *tetrahidrofurano* (Sec. 19.9). La química de todas estas sustancias es esencialmente la de sus análogos de cadena abierta.

Los éteres corona (Sec. 19.10) son compuestos heterocíclicos, por supuesto, y con ellos se descubrió que una propiedad corriente de los éteres, su capacidad de solvatar cationes, adquiere una importancia especial debido a que estas moléculas son anillos: anillos de un tamaño particular. En la sección 26.14 se vieron muy brevemente unos pocos heterociclos nitrogenados, pero sólo en cuanto a una propiedad que comparten con otras aminas: su basicidad.

Se han visto anillos heterocíclicos de tres átomos que son muy reactivos debido a la tensión anular: *epóxidos* (Secs. 19.11 a 19.16) y *aziridinas* (Sec. 26.6); los intermediarios fugaces, pero importantes, como *iones halogenonio* cíclicos (Secs. 8.14 y 20.2), y los *iones sulfonio* cíclicos (Sec. 20.4).

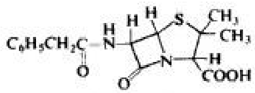
En síntesis se están empleando cada vez más intermediarios heterocíclicos como *grupos protectores* fáciles de generar y, una vez cumplida su misión, fácilmente eliminables. Hemos visto dos ejemplos: la incorporación temporal del grupo carboxilo en un anillo 2-*oxazolínico* (Sec. 30.6) y la formación temporal de *ésteres tetrahidropiranílicos* (THP) y ésteres, resistentes a los álcalis pero que hidrolizan con extrema facilidad con ácidos (Sec. 19.9 y Cap. 24, Problema 16).

Como se verá en los últimos capítulos de este libro, los compuestos heterocíclicos aparecen por todas partes en el mundo biológico: son heterocíclicos los carbohidratos, como lo son también la clorofila y la hemina, que dan el color verde a las hojas y rojo a la sangre, dando vida a plantas y animales. Los sitios reactivos de muchas enzimas y coenzimas con

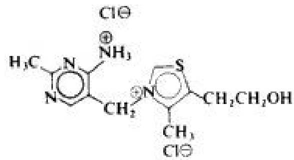
heterociclos. La herencia tiene su asiento, por último, en la secuencia de unión específica de media docena de anillos heterocíclicos a largas cadenas de ácidos nucleicos.

En este capítulo sólo se pueden considerar unos pocos de los numerosos sistemas heterocíclicos y estudiarlos someramente. Entre los heterociclos más importantes e interesantes se encuentran aquellos que poseen propiedades aromáticas: se tratarán unos pocos y, en especial, sus propiedades aromáticas.

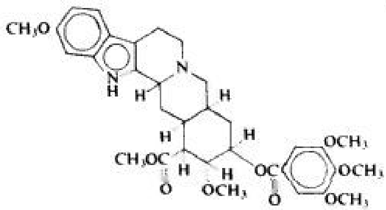
Puede hacerse una idea de la importancia y complejidad de los sistemas heterocíclicos con los ejemplos siguientes. Algunos adicionales son: *hemina* (Sec. 40.15), *dinucleótido de nicotinamida-adenina* (Sec. 40.15) y *oxitocina* (Sec. 40.8).



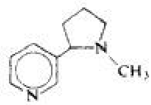
Penicilina G
Antibiótico



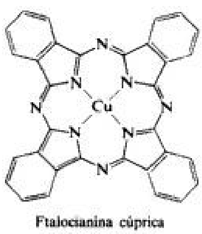
Tiamina
Vitamina B_1
Factor anti-beriberi



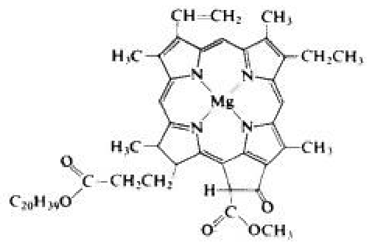
Reserpina
Una droga tranquilizante



Nicotina
Un alcaloide del tabaco



Ftalocianina cúprica
Un pigmento azul



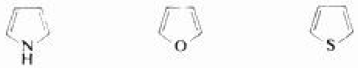
Clorofila a
Pigmento vegetal verde: catalizador de fotosíntesis

ANILLOS DE CINCO ATOMOS

35.2 Estructura del pirrol, furano y tiofeno

Los más simples de los compuestos heterocíclicos de cinco átomos son: **pirrol, furano** y **tiofeno**, que tienen un heteroátomo cada uno.

A juzgar por las estructuras I, II y III de uso común, cabría pensar que cada uno de estos compuestos tiene las propiedades de un dieno conjugado y de una amina, un éter o un sulfuro (tioéter). Sin embargo, salvo por cierta tendencia a las reacciones de adición, estos heterociclos no presentan las propiedades esperadas: tiofeno no se oxida en la forma típica de los sulfuros, por ejemplo; pirrol no presenta las propiedades básicas características de las aminas.



I Pirrol — II Furano — III Tiofeno

En cambio, estos heterociclos generalmente dan reacciones de sustitución electrofílica: nitración, sulfonación, halogenación, acilación de Friedel-Crafts, e incluso la reacción de Reimer-Tiemann y el acoplamiento con sales de diazonio. Los calores de combustión indican estabilización por resonancia entre 22 y 28 kcal/mol: algo inferior a la energía de resonancia del benceno (36 kcal/mol), pero mucho más alta que la de la mayoría de los dienos conjugados (alrededor de 3 kcal/mol). Por estas propiedades, es necesario considerar al pirrol, tiofeno y furano como *aromáticos*. Es evidente que las fórmulas I, II y III no representan adecuadamente las estructuras de estos compuestos.

Considérese la representación orbital de una de estas moléculas: la del pirrol. Cada átomo del anillo, sea carbono o nitrógeno, está unido a otros tres por medio de un enlace σ, para cuya formación el átomo utiliza tres orbitales sp^2, que se encuentran en un plano y formando entre sí ángulos de 120°. Luego de contribuir con un electrón para cada enlace σ, le queda a cada carbono del anillo *un* electrón, mientras que al nitrógeno le sobran *dos*; estos electrones ocupan orbitales p que, al solaparse entre sí, generan nubes π: una encima y otra debajo del plano del anillo, que contienen un total de seis electrones π, es decir, el *sexteto aromático* (Fi. 35.1).

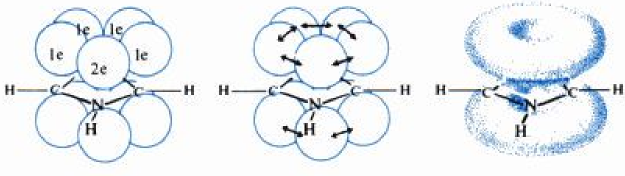


Fig. 35.1 Molécula del pirrol. (*a*) Dos electrones en el orbital p del nitrógeno; uno en el orbital p de cada carbono. (*b*) Solapamiento de los orbitales p para formar enlaces π. (*c*) Nubes sobre y bajo el plano anular; seis electrones π en total, el sexteto aromático.

La deslocalización de los electrones π estabiliza el anillo; el resultado es un calor de combustión anormalmente bajo, por lo que tiende a dar reacciones que mantienen el anillo estabilizado, es decir, reacciones de sustitución.

El par adicional del nitrógeno, el responsable de la basicidad usual de los compuestos nitrogenados, está involucrado en la nube π, por lo que no está disponible para ser compartido con ácidos. En consecuencia, el pirrol es una base muy débil ($K_b \sim 2.5 \times 10^{-14}$), comparado con la mayoría de las aminas. Por el mismo motivo hay una densidad electrónica elevada en el anillo, lo que confiere al pirrol gran reactividad en la sustitución electrofílica: da reacciones como la nitrosación y la copulación con sales de diazonio, que sólo son características de los derivados bencénicos más reactivos, es decir, de fenoles y aminas.

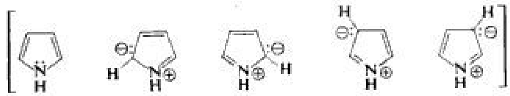
Así pues, es evidente que el pirrol queda mejor representado por IV,



IV
Pirrol

donde el círculo representa al sexteto aromático.

¿Qué significa IV en función de estructuras de enlaces de valencia convencionales? El pirrol puede considerarse como un híbrido de resonancia de las estructuras V-IX. La donación de electrones del nitrógeno al anillo queda indicada por las estructuras iónicas, en las que el nitrógeno tiene una carga positiva, mientras que los carbonos anulares aportan una negativa.



V VI VII VIII IX
Pirrol

El furano y el tiofeno tienen estructuras análogas a la del pirrol. Mientras que el nitrógeno pirrólico tiene un átomo de hidrógeno, el oxígeno y el azufre tienen un par de electrones no compartido en un orbital sp^2. Estos átomos aportan dos electrones para la



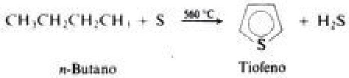
Furano Tiofeno

nube π, igual que el nitrógeno, por lo que también estos compuestos se comportan como derivados bencénicos muy reactivos.

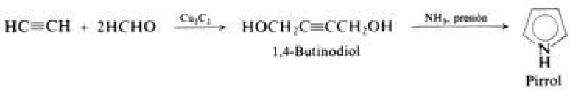
35.3 Fuente del pirrol, furano y tiofeno

Se encuentra pirrol en cantidades pequeñas en el alquitrán de hulla, al igual que tiofeno. Al destilar alquitrán fraccionadamente, se recoge tiofeno (p.e. 84 °C) junto con benceno (p.e. 80 °C), de modo que el benceno ordinario contiene alrededor de un 0.5 % de tiofeno, por lo que debe ser tratado de forma especial si se desea *benceno libre de tiofeno*.

Se puede sintetizar tiofeno a escala industrial por la reacción de *n*-buteno con azufre a temperatura elevada.

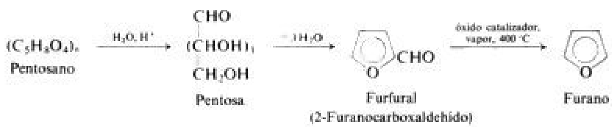


Hay varias maneras de sintetizar pirrol, como por ejemplo:

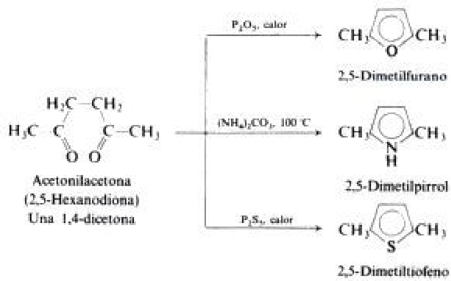


El anillo pirrólico es la unidad fundamental del sistema de la *porfirina* que se encuentra, por ejemplo, en la clorofila (Sec. 35.1) y la hemoglobina (Sec. 40.15).

La forma más fácil de preparar furano es por descarbonilación (eliminación de monóxido de carbono) de **furfural** (furfuraldehido) que, a su vez, se obtiene por tratamiento de cáscaras de avena o arroz, o mazorcas de maíz, con ácido clorhídrico hirviendo. En esta reacción se hidrolizan pentosanos (polipentósidos) a pentosas, que se deshidratan y ciclan para formar furfural.



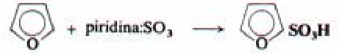
Ciertos pirroles, furanos y tiofenos sustituidos pueden prepararse por sustitución de los heterociclos matrices (véase Sec. 35.4); sin embargo, la mayoría se obtiene con compuestos de cadena abierta por cierre anular, como por ejemplo:



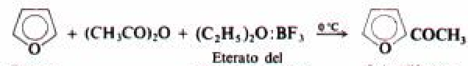
35.4 Sustitución electrofílica en el pirrol, furano y tiofeno. Reactividad y orientación

Al igual que otros compuestos aromáticos, estos heterociclos pentagonales pueden someterse a nitración, halogenación, sulfonación y acilación de Friedel-Crafts. Son mucho más reactivos que el benceno, siendo muy similares a los derivados más reactivos de éste (aminas y fenoles), en el sentido de que también dan las reacciones de Reimer-Tiemann, nitrosación y acoplamiento con sales de diazonio.

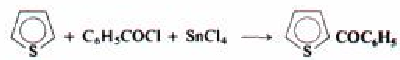
Reacciona predominantemente la posición 2, como indican los ejemplos siguientes:



Furano — Acido 2-furanosulfónico



Furano — Eterato del trifluoruro de boro — 2-Acetilfurano



Tiofeno — 2-Benzoiltiofeno



Pirrol — 2-(Fenilazo)pirrol

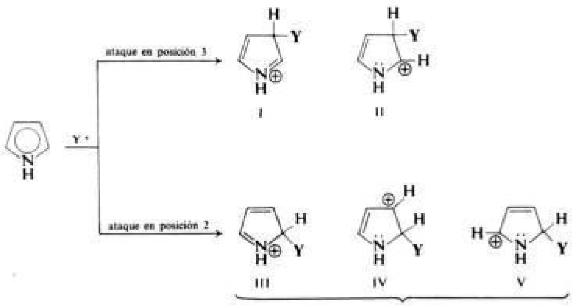


Pirrol — 2-Pirrolcarboxaldehido (*Bajo rendimiento*)

Pueden observarse modificaciones en los reactivos electrófilos usuales en algunos de los ejemplos. La gran reactividad de estos anillos permite utilizar en muchos casos condiciones

de reacción más moderadas, como el empleo del cloruro estánnico, por ejemplo, como ácido de Lewis débil en la acilación del tiofeno según Friedel-Crafts. La sensibilidad del furano a los ácidos próticos (sufre la apertura del anillo) y del pirrol (que polimeriza) obliga a modificar el agente sulfonante corriente.

su orientación como sigue: el paso que controla es la unión del reactivo electrófilo al anillo aromático, que sucede de modo tal que se genera el carbocatión intermediario más estable. La siguiente es la aplicación de este criterio a las reacciones del pirrol.



Ion más estable

El ataque a la posición 3 genera un carbocatión que es un híbrido de las estructuras I y II. El ataque a 2 da un ion que no sólo es un híbrido de III y IV (análogas a I y II), sino también de la estructura V: la estabilización adicional que confiere V hace que sea éste el ion más estable.

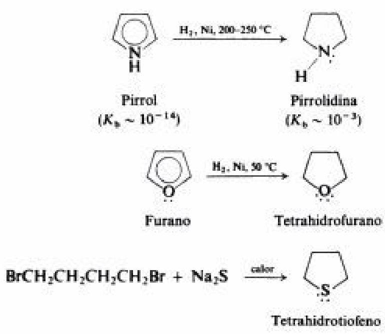
Dicho de otro modo: el ataque a la posición 2 es más rápido, porque la carga positiva que se desarrolla se acomoda en *tres* átomos del anillo, en vez de hacerlo solamente en dos.

El pirrol es sumamente reactivo en comparación con el benceno, debido a la contribución de la relativamente estable estructura III, en la que *cada átomo tiene un octeto de electrones*; el nitrógeno simplemente acomoda la carga positiva para *compartir* cuatro pares de electrones. No es accidental que la reactividad del pirrol sea semejante a la de la anilina: ambas sustancias deben su gran reactividad a la capacidad del nitrógeno para compartir cuatro pares de electrones.

Puede explicarse de forma similar la orientación de la sustitución en furano y tiofeno, y sus elevadas reactividades.

35.5 Heterociclos pentagonales saturados

La hidrogenación catalítica convierte al pirrol y al furano en los heterociclos saturados correspondientes, *pirrolidina* y *tetrahidrofurano*. En cambio, debido a que el tiofeno envenena



la mayoría de los catalizadores, se obtiene *tetrahidrotiofeno* por síntesis con compuestos de cadena abierta.

La saturación de estos anillos destruye la estructura aromática, y junto con ella, sus propiedades aromáticas. Cada uno de los heterociclos saturados presenta las propiedades que son de esperar: las de una amina alifática secundaria, las de un éter alifático o las de un sulfuro. Teniendo ahora el nitrógeno disponible su par adicional de electrones para compartirlo con ácidos, la pirrolidina tiene la basicidad normal ($K_b \sim 10^{-3}$) de una amina alifática. La hidrogenación del pirrol aumenta la fuerza básica en un factor de 10^{11} (100 mil millones): es evidente que se ha producido un cambio estructural fundamental. (Véase Fig. 35.2).

(a) (b) (c)

Fig. 35.2 Configuración electrónica y forma molecular: (*a*) y (*b*) pirrol, aromático; (*c*) pirrolidina, alifática.

La diferencia fundamental en la estructura se refleja en la gran desigualdad de forma de las dos moléculas. Como se puede ver, el pirrol tiene la *forma aromática característica: es plano como el benceno o como el anión* ciclopentadienilo (Fig. 13.7, Sec. 13.10), con el cual es isoelectrónico. En cambio, la pirrolidina, es claramente alifática y se asemeja mucho al ciclopentano (Fig. 12.8, Sec. 12.11), con un par de electrones sin compartir ocupando el lugar de un átomo de hidrógeno.

El tetrahidrofurano es un disolvente importante que se emplea, por ejemplo, en reducciones con hidruro de litio y aluminio, en la preparación de cloruros de arilmagnesio (Sec. 29.4) y en hidroboraciones. La oxidación del tetrahidrotiofeno produce *tetrametileno-sulfona* (o *sulfolano*), que también tiene uso como disolvente aprótico (Sec. 6.4).



Tetrametileno-sulfona
(Sulfolano)

Se ha visto que se usa pirrolidina a menudo como amina secundaria en la obtención de enaminas (Sec. 30.8). Su anillo se encuentra en varios alcaloides naturales (Sec. 4.27), proporcionando a estos compuestos la basicidad que da origen a su nombre (*similar a los álcalis*).

ANILLOS DE SEIS ATOMOS

35.6 Estructura de la piridina

Sólo se estudiará uno de los heterociclos aromáticos de seis átomos: **piridina**.

La piridina se clasifica como aromática por sus propiedades: es plana y tiene ángulos de enlace de 120°; los cuatro enlaces carbono-carbono son de igual longitud, como también lo son las dos uniones carbono-nitrógeno. Resiste las adiciones y puede someterse a sustitución electrofílica. Su calor de combustión revela una energía de resonancia de 23 kcal/mol.

La piridina puede ser considerada un híbrido de las estructuras de Kekulé I y II. Se representará como III, y el círculo representa el sexteto aromático.



I II III

En cuanto a su configuración electrónica, resulta bastante diferente el nitrógeno piridínico que el del pirrol. En la piridina, el átomo de nitrógeno y cada uno de los carbonos se encuentran unidos a otros átomos del anillo, y utilizan orbitales sp^2; cada uno de estos átomos proporciona un electrón para la formación de la nube π. El tercer orbital sp^2 de los

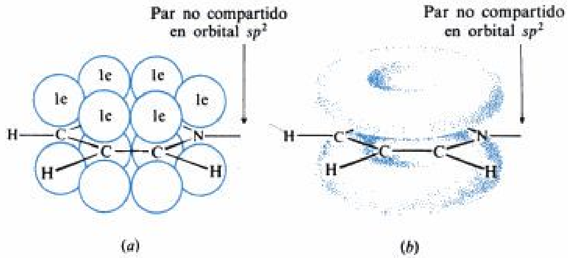


Fig. 35.3 Molécula de piridina. (*a*) Un electrón en cada orbital *p*; dos electrones en el orbital sp^2 del nitrógeno. (*b*) Se solapan los orbitales *p* para formar nubes π sobre y bajo el plano anular; quedan dos electrones no compartidos en el orbital sp^2 del nitrógeno.

carbonos se emplea para formar enlaces con los hidrógenos, mientras que el tercer orbital sp^2 del nitrógeno sólo contiene un par de electrones, que quedan disponibles para ser compartidos con ácidos (Fig. 35.3).

Debido a esta configuración electrónica, el nitrógeno confiere a la piridina una basicidad mucho mayor que al pirrol, y afecta a la reactividad del anillo de un modo muy diferente, como ya se verá.

35.7 Fuente de compuestos piridínicos

Se encuentra piridina en el alquitrán de hulla, junto con varias metilpiridinas, de las cuales las más importantes son los compuestos monometilados conocidos como *picolinas*.

La oxidación de picolinas genera ácidos piridinacarboxílicos.



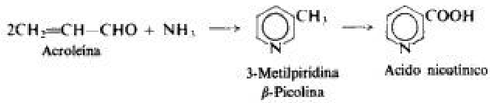
El 3-isómero (*ácido nicotínico* o *niacina*) es una vitamina. El 4-isómero (*ácido isonicotínico*) se ha utilizado en el tratamiento de la tuberculosis en forma de su hidracida.



Acido nicotínico
Niacina
Acido 3-piridinacarboxílico
Factor anti-pelagra

Hidracida del ácido isonicotínico
(Isoniacida)

La creciente demanda de ciertos derivados de la piridina conduce al desarrollo de síntesis que comprenden cierres de anillos, como por ejemplo:



35.8 Reacciones de la piridina

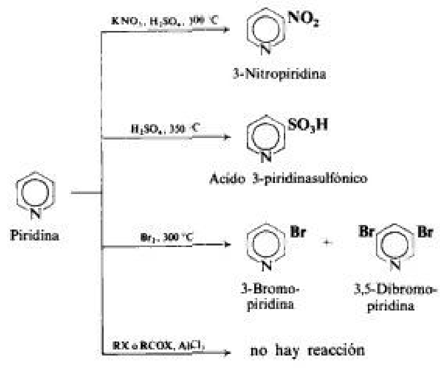
Las propiedades químicas de la piridina son las que corresponden a su estructura: el anillo puede someterse tanto a la sustitución electrofílica, como a la nucleofílica, lo cual es característico de los anillos aromáticos; aquí se tratará principalmente el modo en que el nitrógeno influye en estas reacciones.

Hay otro conjunto de reacciones en el que la piridina actúa como base o como nucleófilo; estas reacciones implican directamente al nitrógeno, y se deben a su par de electrones no compartidos.

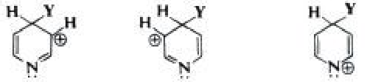
35.9 Sustitución electrofílica en la piridina

En las sustituciones electrofílicas, la piridina se parece a un derivado bencénico fuertemente desactivado: sólo es posible nitrarla, sulfonarla y halogenarla en condiciones muy severas, mientras que es imposible someterla a la reacción de Friedel-Crafts.

La sustitución se lleva a cabo principalmente en la posición 3 (o β).



Ahora se intentará justificar la reactividad y la orientación basándose en la estabilidad del carbocatión intermediario. El ataque a la posición 4 genera un carbocatión que es un híbrido de las estructuras I, II y III:

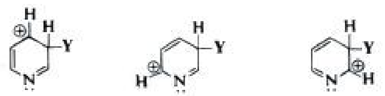


I II III

Especialmente inestable: nitrógeno tiene sexteto

Ataque electrofílico en posición 4

El ataque en la posición 3 produce un ion que es un híbrido de las estructuras IV, V y VI.



IV V VI

Ataque electrofílico en posición 3

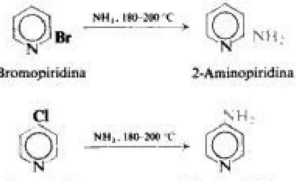
(El ataque en 2 es análogo al 4, como lo son los ataques *orto* y *para* en la serie del benceno.)

Todas estas estructuras son menos estables que las correspondientes al ataque en benceno, debido a la atracción electrónica que ejerce el nitrógeno: el resultado es una reacción de sustitución más lenta para la piridina que para el benceno.

De las estructuras indicadas, es *especialmente* inestable la III, puesto que en ella el nitrógeno electronegativo sólo tiene seis electrones, por lo que el ataque en la posición 4 (o 2) resulta particularmente lento; se sustituirá predominantemente la posición 3.

Es importante apreciar la diferencia entre la sustitución en piridina y en pirrol: en el caso de este último, resulta especialmente estable una estructura con nitrógeno positivo (véase Sec. 35.4), puesto que cada átomo de ella tiene un octeto electrónico; sencillamente, el nitrógeno soporta una carga positiva porque comparte cuatro pares de electrones. En el caso de la piridina, una estructura con nitrógeno positivo (III) es particularmente inestable porque el nitrógeno sólo tiene seis electrones: el nitrógeno *comparte* electrones con facilidad, pero resiste a la *eliminación* de aquellos, por ser un átomo electronegativo.

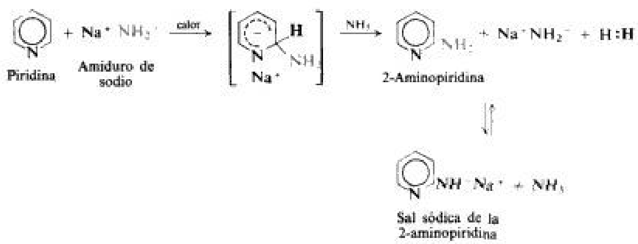
Al igual que en la sustitución electrofílica, también en este caso la piridina se comporta como un anillo bencénico que contiene grupos que atraen electrones fuertemente. La sustitución nucleofílica tiene lugar con facilidad, en particular en las posiciones 2 y 4. Por ejemplo:

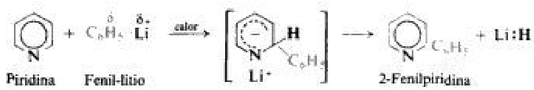


2-Bromopiridina — 2-Aminopiridina

4-Cloropiridina — 4-Aminopiridina

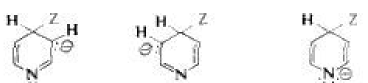
La reactividad de la piridina en las sustituciones nucleofílicas es tan grande que incluso es posible desplazar un ion hidruro, :H⁻, fuertemente básico. Dos ejemplos importantes de tal reacción son la aminación con amiduro de sodio **(reacción de Chichibabin)** y la alquilación o arilación con compuestos orgánicos del litio.





Hemos visto (Sec. 29.8) que la sustitución nucleofílica aromática puede suceder por medio de un mecanismo muy parecido al de la sustitución electrofílica. La reacción procede en dos etapas, en la que la velocidad de la primera, correspondiente a la formación de una partícula cargada, determina la velocidad de toda la reacción. En la sustitución electrofílica, el intermediario tiene carga positiva; en la nucleofílica, carga negativa. La capacidad del anillo para acomodar la carga determina la estabilidad del intermediario y la del estado de transición que conduce a él y, en consecuencia, determina la velocidad de la reacción.

El ataque nucleofílico en la posición 4 genera un carbanión que es un hibrido de las estructuras I, II y III:

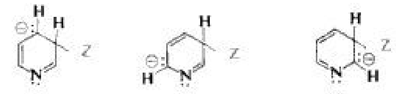


I — II — III

Especialmente estable: carga negativa en el nitrógeno

Ataque *nucleofílico* en posición 4

El ataque en la posición 3 da un carbanión que es un híbrido de las estructuras IV, V y VI:



IV V VI

Ataque nucleofílico en posición 3

(como antes, el ataque en 2 es similar al ataque en 4.)

Todas estas estructuras son más estables que las correspondientes a un ataque en un derivado bencénico, debido a la atracción electrónica del átomo de nitrógeno. La estructura III es *particularmente* estable, puesto que la carga negativa se ubica en el átomo que mejor la pueda acomodar, o sea, en el nitrógeno electronegativo. Es, por tanto, razonable que la sustitución nucleofílica sea más rápida en las posiciones 2 y 4 que en la 3.

La misma electronegatividad del nitrógeno, que le resta reactividad a la piridina en sustituciones electrofílicas, la hace muy reactiva en las nucleofílicas.

35.11 Basicidad de la piridina

La piridina es una base con $K_b = 2.3 \times 10^{-9}$. Es mucho más fuerte que el pirrol ($K_b \sim 2.5 \times 10^{-14}$), pero bastante más débil que las aminas alifáticas ($K_b \sim 10^{-4}$).

La piridina dispone de un par de electrones (en un orbital sp^2) que puede compartir con ácidos, lo que no tiene el pirrol, por lo que éste sólo puede aceptar un ácido a expensas del carácter aromático del anillo.

El hecho de que la piridina sea una base más débil que las aminas alifáticas es más difícil de justificar, pero al menos sigue una pauta. Ahora se tratará de nuevo la basicidad de los carbonos análogos de las aminas, los carbaniones, utilizando el estudio de la sección 11.11.

El benceno es un ácido más fuerte que un alcano, como lo demuestra su capacidad para desplazar a un alcano de sus sales; esto significa, desde luego, que el anión fenilo, $C_6H_5^-$, es una base más débil que un anión alquilo, R^-.

$$\underset{\text{Base más fuerte}}{R{:}^-Na^+} + \underset{\text{Acido más fuerte}}{C_6H_5{:}H} \rightleftharpoons \underset{\text{Acido más débil}}{R{:}H} + \underset{\text{Base más débil}}{C_6H_5{:}^-Na^+}$$

Igualmente, el acetileno es un ácido más fuerte que el benceno, por lo que el ion acetiluro es una base más débil que el anión fenilo.

$$\underset{\text{Base más fuerte}}{C_6H_5{:}^-Na^+} + \underset{\text{Acido más fuerte}}{HC{\equiv}C{:}H} \rightleftharpoons \underset{\text{Acido más débil}}{C_6H_5{:}H} + \underset{\text{Base más débil}}{HC{\equiv}C{:}^-Na^+}$$

Se obtienen así las series de hidrocarburos y de la basicidad de sus aniones siguientes:

Acidez: $HC{\equiv}C{:}H > C_6H_5{:}H > R{:}H$

Basicidad: $HC{\equiv}C{:}^- < C_6H_5{:}^- < R{:}^-$

Una posible explicación para estas series puede encontrarse en las configuraciones electrónicas de los carbaniones. En los aniones alquilo, fenilo y acetiluro, el par de electrones no compartido ocupa un orbital sp^3, sp^2 y sp, respectivamente. La disponibilidad de este par para ser compartido con ácidos es la que determina la basicidad del anión específico. Al avanzar en la serie sp^3, sp^2, sp, disminuye el carácter p del orbital a expensas del carácter s. Pues bien, un electrón de un orbital p se encuentra a cierta distancia del núcleo, por lo que no es retenido muy firmemente; por otra parte, un electrón de un orbital s está cerca del núcleo y es retenido con más fuerza. De los tres aniones, el alquilo es más básico, ya que su par de electrones es más suelto, por encontrarse en un orbital sp^3; la base más débil es el ion acetiluro, ya que su par de electrones es el menos disponible, por encontrarse en un orbital sp.

La piridina guarda la misma relación con una amina alifática que el anión fenilo con un anión alquilo. El par de electrones responsable de la basicidad de la piridina ocupa un orbital sp^2: es retenido más firmemente que el par de una amina alifática que ocupa un orbital sp^3, por lo que queda menos disponible para ser compartido con ácidos.

La piridina se utiliza mucho en química orgánica como base soluble en agua, como es el caso del proceso de acilación según Schotten-Baumann (Sec. 24.8).

Como otras aminas, también la piridina tiene propiedades nucleófilas: reacciona con halogenuros de alquilo, formando sales de amonio cuaternarias:

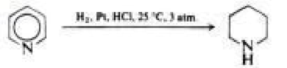


Piridina

Yoduro de *N*-metilpiridinio
(Metyoduro de piridina)

35.12 Reducción de la piridina

La hidrogenación catalítica de la piridina produce el compuesto heterocíclico alifático **piperidina**, $C_5H_{11}N$.



Piridina ($K_b = 2.3 \times 10^{-9}$) Piperidina ($K_b = 2 \times 10^{-3}$)

La piperidina ($K_b = 2 \times 10^{-3}$) tiene la basicidad típica de una amina alifática secundaria: un millón de veces más fuerte que la piridina, de nuevo es evidente que existe un cambio fundamental en la estructura (véase Fig. 35.4). También se usa, como la piridina, a modo de catalizador básico en reacciones como la de Knoevenagel (Sec. 25.9, Problema 25.22(f)) o la adición de Michael (Sec. 31.7).

(a) (b) (c)

Fig. 35.4 Configuración electrónica y forma molecular: (*a*) y (*b*) piridina, aromática; (*c*) piperidina, alifática.

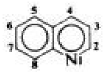
Nuevamente se observa que la diferencia entre las estructuras alifática y aromática se ve reflejada por una diferencia en la forma molecular. La piridina tiene la forma del benceno (Fig. 13.5, Sec. 13.8), con un par de electrones sin compartir ocupando el lugar de un hidrógeno. La piperidina tiene la forma del ciclohexano silla (Fig. 12.5, Sec. 12.11), con un par de electrones sin compartir ocupando una posición ecuatorial o axial en otra conformación.

Al igual que el anillo pirrolidínico, también el de la piridina y el de la piperidina se encuentran en numerosos alcaloides, incluyendo *nicotina, estricnina, cocaína* y *reserpina* (véase Sec. 35.1).

ANILLOS FUSIONADOS

35.13 Quinolina. La síntesis de Skraup

La **quinolina,** C_9H_7H, contiene un anillo bencénico y otro piridínico fusionados como se ilustra en I.



I
Quinolina
($K_b = 3 \times 10^{-10}$)

A juzgar por lo aprendido sobre la piridina y el naftaleno, sus propiedades corresponden, en general, a lo que se espera.

Se encuentra quinolina en el alquitrán de hulla. Aunque es posible obtener algunos derivados quinolínicos por sustitución de la quinolina misma, la mayoría de ellos se preparan con derivados bencénicos por cierre anular.

El método de utilidad más general para preparar quinolinas sustituidas probablemente sea la **síntesis de Skraup**. Se obtiene la propia quinolina en el ejemplo más simple por reacción de anilina con glicerol, ácido sulfúrico concentrado, nitrobenceno y sulfato ferroso.

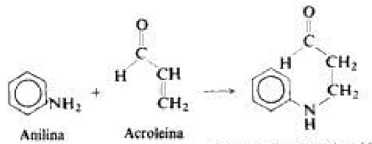


Aparentemente, los pasos implicados son los siguientes:

(1) Deshidratación del glicerol con ácido sulfúrico concentrado para dar el aldehido no saturado acroleína:

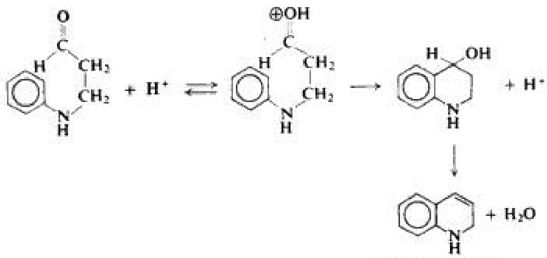
$$\underset{\text{Glicerol}}{\underset{|}{CH_2}(OH)-\underset{|}{CH}(OH)-\underset{|}{CH_2}(OH)} \xrightarrow{H_2SO_4,\ \text{calor}} \underset{\text{Acroleína}}{CH_2{=}CH-CHO} + 2H_2O$$

(2) Adición nucleofílica de anilina a acroleína para generar β-(fenilamino)propionaldehido:



Anilina — Acroleína — β-(Fenilamino)propionaldehido

(3) Ataque electrofílico del carbono carbonílico deficiente en electrones del aldehido protonado sobre el anillo aromático (esta es la etapa del cierre anular propiamente dicha):



1,2-Dihidroquinolina

(4) Oxidación con nitrobenceno, que aromatiza al anillo recién formado:



1,2-Dihidroquinolina — Quinolina

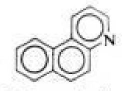
El sulfato ferroso modera en cierto modo la reacción, que sin él sería muy violenta.

Resulta entonces que lo que parece ser a primera vista una reacción compleja, es una secuencia de etapas sencillas que comprenden reacciones de tipos fundamentales y conocidas: deshidratación por catálisis ácida, adición nucleofílica a un compuesto carbonílico α,β-no saturado, sustitución electrofílica aromática y oxidación.

Pueden modificarse los componentes de la síntesis básica, con lo que es posible la obtención de gran variedad de derivados quinolínicos. Por ejemplo:

anilina + crotonaldehido ⟶ 2-metilquinolina (quinaldina)

3-nitro-4-aminoanisol + glicerol ⟶ 6-metoxi-8-nitroquinolina

2-aminonaftaleno + glicerol ⟶ 

5,6-Benzoquinolina
(1-Azafenantreno)

Como agente oxidante, se reemplaza a menudo nitrobenceno por ácido arsénico, H_3AsO_4, ya que así la reacción resulta generalmente menos violenta; a veces, también se añade pentóxido de vanadio como catalizador. Puede reemplazarse ácido sulfúrico por fosfórico u otros.

35.14 Isoquinolina. La síntesis de Bischler-Napieralski

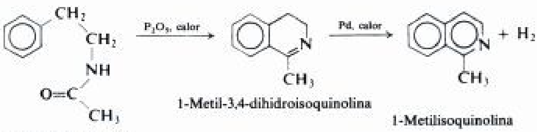
La **isoquinolina**, C_9H_7N, contiene un anillo bencénico y otro piridico fusionados como se indica en I. Al igual que en el caso de la quinolina, las propiedades de la isoquinolina corresponden a lo que se espera partiendo de lo que se sabe acerca de la piridina y el naftaleno.



I

Isoquinolina
($K_b = 1.1 \times 10^{-9}$)

Un método importante para sintetizar derivados de isoquinolina es la **síntesis de Bischler-Napieralski**. Se ciclan derivados acilados de β-feniletilamina por tratamiento con ácidos (a menudo P_2O_5), lo que genera dihidroisoquinolinas que pueden aromatizarse.



N-(2-Feniletil)acetamida — 1-Metil-3,4-dihidroisoquinolina — 1-Metilisoquinolina

PROBLEMAS

1. Escríbanse las estructuras y los nombres para los productos principales de la reacción (si la hay) de piridina con:

(a) Br_2, 300 °C
(b) H_2SO_4, 350 °C
(c) cloruro de acetilo, $AlCl_3$
(d) KNO_3, H_2SO_4, 300 °C
(e) $NaNH_2$, calor
(f) C_6H_5Li
(g) HCl diluido
(h) NaOH diluido
(i) anhídrido acético
(j) cloruro de bencenosulfonilo
(k) bromuro de etilo
(l) cloruro de bencilo
(m) ácido peroxibenzoico
(n) ácido peroxibenzoico, luego HNO_3, H_2SO_4
(o) H_2, Pt

2. Escríbanse las estructuras y los nombres para los productos principales que resultan de cada una de las reacciones siguientes:

(a) tiofeno + H_2SO_4 concentrado
(b) tiofeno + anhídrido acético, $ZnCl_2$
(c) tiofeno + cloruro de acetilo, $TiCl_4$
(d) tiofeno + ácido nítrico fumante en anhídrido acético
(e) producto de (d) + Sn, HCl
(f) tiofeno + 1 mol Br_2
(g) producto de (f) + Mg; luego CO_2; luego H^+

(h) pirrol + piridina : SO_3
(i) pirrol + ácido sulfanílico diazotado
(j) producto de (i) + $SnCl_2$
(k) pirrol + H_2, Ni $\longrightarrow$ C_4H_9N
(l) furfural + acetona + base
(m) quinolina + HNO_3/H_2SO_4
(n) *N*-óxido de quinolina + HNO_3/H_2SO_4
(o) isoquinolina + *n*-butil-litio

3. Puede reducirse pirrol a una *pirrolina*, C_4H_7N, con cinc y ácido acético. (a) ¿Cuáles son las posibles estructuras para la pirrolina?

(b) ¿Cuál debe ser la estructura de la pirrolina, según las pruebas siguientes?:
pirrolina + O_3; luego H_2O; luego H_2O_2 $\longrightarrow$ A ($C_4H_7O_4N$)
ácido cloroacético + NH_3 $\longrightarrow$ B ($C_2H_5O_2N$)
B + ácido cloroacético $\longrightarrow$ A

4. El furano y sus derivados son sensibles a los ácidos próticos; las siguientes reacciones ilustran lo que sucede:
2,5-dimetilfurano + H_2SO_4 $\longrightarrow$ C ($C_6H_{10}O_2$)
C + NaOI $\longrightarrow$ ácido succínico
(a) ¿Qué es C? (b) Desarróllese una serie de pasos para su formación desde 2,5-dimetilfurano.

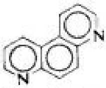
5. El pirrol reacciona con formaldehido en piridina caliente para dar una mezcla de productos, de la que se puede aislar una cantidad pequeña de un compuesto de fórmula $(C_5H_5N)_4$. Sugiérase una posible estructura para esta sustancia. (*Indicación*: Véanse Secs. 36.7 y 35.1.)

6. Hay tres ácidos piridinacarboxílicos, $(C_5H_4N)COOH$, isómeros: D, p.f. 137 °C; E, p.f. 234-237 °C; y F, p.f. 317 °C. Sus estructuras fueron comprobadas como sigue:
quinolina + $KMnO_4$, OH^- $\longrightarrow$ un diácido ($C_7H_5O_4N$) $\xrightarrow{\text{calor}}$ E, p.f. 234-237 °C
isoquinolina + $KMnO_4$, OH^- $\longrightarrow$ un diácido ($C_7H_5O_4N$) $\xrightarrow{\text{calor}}$ E, p.f. 234-237 °C y F, p.f. 317 °C

¿Cuáles son las estructuras que deben asignarse a D, E y F?

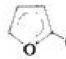
7. (a) ¿Cuáles son las posibles estructuras para G?
m-toluidina + glicerol $\xrightarrow{\text{Skraup}}$ G ($C_{10}H_9N$)
(b) Según las siguientes pruebas, ¿cuál debe ser realmente la estructura de G?
2,3-diaminotolueno + glicerol $\xrightarrow{\text{Skraup}}$ H ($C_{10}H_{10}N_2$)
H + $NaNO_2$, HCl; luego H_3PO_2 $\longrightarrow$ G

8. A partir de benceno, tolueno y cualquier reactivo alifático e inorgánico que se necesite, desarróllense todos los pasos para una posible síntesis de cada uno de los compuestos siguientes:
(a) 1-fenilisoquinolina
(b) 1-bencilisoquinolina
(c) 1,5-dimetilisoquinolina
(d) 6-nitroquinolina
(e) ácido 2-metil-6-quinolinacarboxílico
(f) 1,8-diazafenantreno (*Indicación*: Usense las síntesis de Skraup dos veces.)



1,8-Diazafenantreno

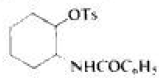
9. Utilizando cualquier reactivo necesario, desarróllense todos los pasos de las síntesis siguientes:
(a) *β*-cianopiridina, de *β*-picolina
(b) 2-metilpiperidina, de piridina
(c) 5-aminoquinolina, de quinolina
(d) 5-nitro-2-furoato de etilo, de furfural

(e) ácido furilacrílico,  CH CHCOOH, de furfural

(f) 1,2,5-tricloropentano, de furfural
(g) 3-indolcarboxaldehido, de indol

10. Escríbanse las estructuras de los compuestos I hasta JJ que se forman en las siguientes síntesis de sistemas heterocíclicos:

(a) malonato de etilo + urea, base, calor ⟶ I ($C_4H_4O_3N_2$), una *pirimidina* (1,3-diazina)
(b) 2,5-hexanodiona + $H_2N—NH_2$ ⟶ J ($C_6H_{10}N_2$)
J + aire ⟶ K ($C_6H_8N_2$), una *piridazina* (1,2-diazina)
(c) 2,4-pentanodiona + $H_2N—NH_2$ ⟶ L ($C_5H_8N_2$), un *pirazol*
(d) 2,3-butanodiona + o-$C_6H_4(NH_2)_2$ ⟶ M ($C_{10}H_{10}N_2$), una *quinoxalina*
(e) etilén glicol + fosgeno ⟶ N ($C_3H_4O_3$), una *1,3-dioxolanona*
(f) ácido *o*-aminobenzoico + ácido cloroacético ⟶ O ($C_9H_9O_4N$)
O + base, calor fuerte ⟶ P (C_8H_7ON), *indoxilo*, un intermediario en la síntesis del índigo
(g) aminoacetona ⟶ Q ($C_6H_{10}N_2$)
Q + aire ⟶ R ($C_6H_8N_2$), una *pirazina* (1,4-diazina)
(h) etilendiamina + carbonato de etilo ⟶ S ($C_3H_6ON_2$), una *imidazolina*
(i) o-$C_6H_4(NH_2)_2$ + ácido acético, calor fuerte ⟶ T ($C_8H_8N_2$), un *benzimidazol*
(j) *o*-aminobenzoato de etilo + éster malónico ⟶ U ($C_{14}H_{17}O_5N$), insoluble en ácido diluido
U $\xrightarrow{NaOC_2H_5}$ V ($C_{12}H_{11}O_4N$)
V + ácido, calor ⟶ V ($C_9H_7O_2N$), una *quinolina*
(k) repítase (j), a partir de 3-amino-2-piridinacarboxilato de etilo ⟶ un *1,5-diazanaftaleno*
(l) benzalacetofenona + KCN + ácido acético ⟶ X ($C_{16}H_{13}ON$)
X + CH_3OH, H^+, H_2O ⟶ Y ($C_{17}H_{16}O_3$) + NH_4^+
Y + fenilhidracina ⟶ Z ($C_{22}H_{18}ON_2$), una *dihidro-1,2-diazina*
(m) ácido acrílico + $H_2N—NH_2$ ⟶ AA ($C_3H_8O_2N_2$) ⟶ BB ($C_3H_6ON_2$), una *pirazolidona*
(n) o-$C_6H_4(NH_2)_2$ + glicerol $\xrightarrow{Skraup}$ CC ($C_{12}H_8N_2$), un *4,5-diazafenantreno*
(o) di(*o*-nitrofenil)acetileno + Br_2 ⟶ DD ($C_{14}H_8O_4N_2Br_2$)
DD + Sn, HCl ⟶ EE ($C_{14}H_{12}N_2Br_2$)
EE $\xrightarrow{\text{calor suave}}$ [FF ($C_{14}H_{11}N_2Br$)] ⟶ GG ($C_{14}H_{10}N_2$), que contiene cuatro anillos aromáticos fusionados
(p) m-$ClC_6H_4CH_2CH_2CH_2NHCH_3$ + C_6H_5Li ⟶ HH ($C_{10}H_{13}N$), una *tetrahidroquinolina*
(q) o-$ClC_6H_4NHCOC_6H_5$ + KNH_2/NH_3 ⟶ II ($C_{13}H_9ON$), un *benzoxazol*
(r) *trans*-I + base ⟶ JJ ($C_{13}H_{15}ON$), una *oxazolina*



I

(s) ¿Cómo se explica que *cis*-I reaccione según (r) mucho más lentamente que *trans*-I?

11. La estructura de la *papaverina*, $C_{20}H_{21}O_4N$, uno de los alcaloides del opio, ha sido establecida por la síntesis siguiente:

cloruro de 3,4-dimetoxibencilo + KCN ⟶ KK ($C_{10}H_{11}O_2N$)
KK + hidrógeno, Ni ⟶ LL ($C_{10}H_{15}O_2N$)
KK + ácido acuoso, calor ⟶ MM $\xrightarrow{PCl_5}$ NN ($C_{10}H_{11}O_3Cl$)
LL + NN ⟶ OO ($C_{20}H_{25}O_5N$)
OO + P_2O_5, calor ⟶ PP ($C_{20}H_{23}O_4N$)
PP + Pd, 200 °C ⟶ papaverina

12. Se ha sintetizado *Plasmoquina* (también llamada *Pamaquina*), una droga efectiva contra la malaria, según:

óxido de etileno + dietilamina ⟶ QQ ($C_6H_{15}ON$)

QQ + $SOCl_2$ ⟶ RR ($C_6H_{14}NCl$)
RR + éster sodioacetoacético ⟶ SS ($C_{12}H_{23}O_3N$)
SS + H_2SO_4 diluido, calor ⟶ TT ($C_9H_{19}ON$) + CO_2 + C_2H_5OH
TT + H_2, Ni ⟶ UU ($C_9H_{21}ON$)
UU + HBr concentrado ⟶ VV ($C_9H_{20}NBr$)
4-amino-3-nitroanisol + glicerol $\xrightarrow{\text{Skraup}}$ WW ($C_{10}H_8O_3N_2$)
WW + Sn + HCl ⟶ XX ($C_{10}H_{10}ON_2$)
VV + XX ⟶ Plasmoquina ($C_{19}H_{29}ON_3$)
¿Cuál es la estructura más probable para Plasmoquina?

13. Puede sintetizarse (−)-*nicotina*, el alcaloide del tabaco, de la manera siguiente:
ácido nicotínico + $SOCl_2$, calor ⟶ cloruro de nicotinoilo (C_6H_4ONCl)
cloruro de nicotinoilo + $C_2H_5OCH_2CH_2CH_2CdCl$ ⟶ YY ($C_{11}H_{15}O_2N$), una cetona
YY + NH_3, H_2, catalizador ⟶ ZZ ($C_{11}H_{18}ON_2$)
ZZ + HBr + calor fuerte ⟶ AAA ($C_9H_{12}N_2$) + bromuro de etilo
AAA + CH_3I, NaOH ⟶ (±)-nicotina ($C_{10}H_{14}N_2$)
(±)-nicotina + ácido (+)-tartárico ⟶ BBB y CCC (ambos $C_{14}H_{20}O_6N_2$)
BBB + NaOH ⟶ (−)-nicotina + tartrato de sodio
¿Cuál es la estructura de la (±)-nicotina? Escríbanse ecuaciones para todas las reacciones indicadas.

14. Los colores rojos y azules de muchas flores se deben a *antocianinas*, que son glicósidos de sales de pirilo. La estructura matriz de las sales de pirilio es la del *cloruro de flavilio*, que puede sintetizarse como sigue:
salicilaldehido + acetofenona $\xrightarrow{\text{aldol}}$ DDD ($C_{15}H_{12}O_2$)
DDD + HCl ⟶ cloruro de flavilio, una sal que contiene tres anillos aromáticos



Cloruro de flavilio

(a) ¿Cuál es la estructura del DDD? (b) Desarróllese una serie de pasos probables que transformen el DDD en cloruro de flavilio. (c) Justifíquese el carácter aromático del sistema de anillos fusionados.

15. (a) Justifíquense las propiedades aromáticas del anillo imidazólico.

(b) Ordénense los átomos de nitrógeno de la *histamina* (la sustancia responsable de muchas reacciones alérgicas) según la basicidad que se les supone y explíquese la respuesta.



Histamina

(c) Justifíquese la estructura dipolar particular que se indica para el aminoácido *histidina* en la tabla 40.1, sección 40.2.

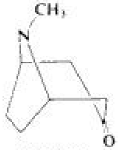
(d) Justifíquese el punto de unión particular del residuo de *guanina* en el compuesto II, sección 34.20.

16. *Acido tropínico*, $C_8H_{13}O_4N$, es un producto de la degradación de atropina, un alcaloide de la belladona, *Atropa belladonna*. Tiene un equivalente de neutralización de 94 ± 1. No reacciona con cloruro de bencenosulfonilo, ni con $KMnO_4$ diluido o Br_2/CCl_4. La metilación exhaustiva da los resultados siguientes:
ácido tropínico + CH_3I ⟶ EEE ($C_9H_{16}O_4NI$)
EEE + Ag_2O, luego calor fuerte ⟶ FFF ($C_9H_{15}O_4N$)
FFF + CH_3I ⟶ GGG ($C_{10}H_{18}O_4NI$)

GGG + Ag_2O, luego calor fuerte ⟶ HHH ($C_7H_8O_4$) + $(CH_3)_3N$ + H_2O
HHH + H_2, Ni ⟶ ácido heptanodioico (ácido pimélico)

(a) ¿Cuáles son las estructuras probables para el ácido tropínico?

(b) Se forma ácido tropínico por oxidación de *tropinona* con CrO_3; se ha demostrado por síntesis que la estructura de la tropinona es



Tropinona

¿Cuál es ahora la estructura más probable para el ácido tropínico?

17. De la tropinona se ha obtenido *tropilideno*, 1,3,5-cicloheptatrieno (Problema 16). Indíquese cómo pudo hacerse esto. (*Indicación*: Véase Cap. 27, Problema 24.)

18. La reducción de tropinona (Problema 16) da *tropina* y *seudotropina*, ambas $C_8H_{15}ON$. La tropina se convierte en seudotropina por calentamiento con base. Escríbanse las estructuras posibles para la tropina y la seudotropina, y explíquese la respuesta.

19. Se ha sintetizado *arecaidina*, $C_7H_{11}O_2N$, un alcaloide del fruto de la areca, de la manera siguiente:

acrilato de etilo + NH_3 $\xrightarrow{\text{Michael}}$ III ($C_5H_{11}O_2N$)
III + acrilato de etilo $\xrightarrow{\text{Michael}}$ JJJ ($C_{10}H_{19}O_4N$)
JJJ + etóxido de sodio $\xrightarrow{\text{Dieckmann}}$ KKK ($C_8H_{13}O_3N$)
KKK + cloruro de benzoílo ⟶ LLL ($C_{15}H_{17}O_4N$)
LLL + H_2, Ni ⟶ MMM ($C_{15}H_{19}O_4N$)
MMM + ácido, calor ⟶ NNN ($C_6H_9O_2N$), *guvacina*, otro alcaloide del fruto de areca + C_6H_5COOH + C_2H_5OH
NNN + CH_3I ⟶ arecaidina ($C_7H_{11}O_2N$)

(a) ¿Cuál es la estructura más probable de la arecaidina? ¿De la guvacina?
(b) ¿Qué se obtiene por deshidrogenación de la guvacina?

20. Escríbanse las estructuras de los compuestos OOO hasta UUU. (*Indicación*: Sec. 36.7.)

tiofeno + 3-hexanona + H_2SO_4 ⟶ OOO ($C_{14}H_{18}S_2$)
OOO + $(CH_3CO)_2O$ + $HClO_4$ ⟶ PPP ($C_{16}H_{20}OS_2$)
PPP + N_2H_4 + KOH + calor ⟶ QQQ ($C_{16}H_{22}S_2$)
QQQ + $C_6H_5N(CH_3)CHO$ ⟶ RRR ($C_{17}H_{22}OS_2$), un aldehído
RRR + Ag_2O ⟶ SSS ($C_{17}H_{22}O_2S_2$)
Se resolvió SSS
(+)-SSS + Cu, quinolina, calor ⟶ CO_2 + (+)-TTT ($C_{16}H_{22}S_2$)
(+)-TTT + H_2/Ni ⟶ UUU ($C_{16}H_{34}$), *ópticamente inactivo*

¿Cuál es el significado de la inactividad óptica de UUU?

21. Al ser calentado en solución, el ácido 2-piridinacarboxílico (II) pierde dióxido de carbono y forma piridina. La velocidad de esta descarboxilación disminuye por adición tanto de ácido como de base. Si se hace la descarboxilación en presencia de una cetona, R_2CO, no sólo se obtiene piridina, sino también el alcohol terciario III. El derivado *N*-metilado (IV) se descarboxila mucho más rápidamente que II.



II III IV V

(a) Indíquense todos los pasos del mecanismo más probable para la descarboxilación de II. Indíquese cómo concuerda este mecanismo con todos los hechos descritos.

(b) El orden de reactividad de la descarboxilación de los ácidos piridinacarboxílicos isómeros (II y sus isómeros) es:

$$2 > 3 > 4$$

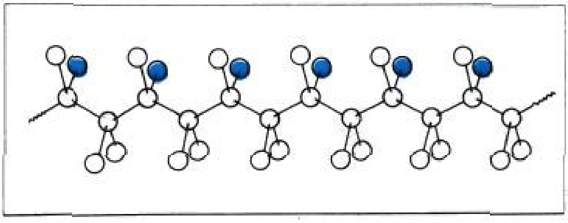
Por otra parte, el orden de reactividad de la descarboxilación de los ácidos piridinacéticos (V y sus isómeros) es:

$$2 \text{ ó } 4 > 3$$

¿Cómo se explica cada uno de estos órdenes de reactividad? ¿Por qué hay una diferencia de comportamiento entre ambos conjuntos de ácidos? (Aparentemente estaría implicado el mismo mecanismo en ambos casos.)

36

Macromoléculas. Polímeros y polimerización



36.1 Macromoléculas

Hasta aquí, el estudio de la química orgánica se ha ocupado principalmente de moléculas bastante pequeñas que contienen, quizás, unos 50 ó 75 átomos. Existen también moléculas enormes, conocidas como *macromoléculas*, que contienen cientos de miles de átomos. Algunas de ellas ocurren naturalmente y conforman clases de compuestos que son, literalmente, vitales: los *polisacáridos* almidón y celulosa, que proporcionan alimento, vestuario y techo (Cap. 39); las *proteínas*, que forman parte importante del cuerpo animal, lo mantiene armado y lo hacen funcionar (Cap. 40), y los *ácidos nucleicos*, que controlan la herencia a nivel molecular (Cap. 41).

También hay macromoléculas hechas por el hombre. Las primeras síntesis se obtuvieron de sustitutos de las macromoléculas naturales, caucho y seda; sin embargo, se ha desarrollado un gran tecnología que, en la actualidad, producen centenares de sustancias que carecen de analogías naturales. Los compuestos macromoleculares sintéticos incluyen **elastómeros**, que tienen esa elasticidad particular tan característica del caucho; **fibras** alargadas y delgadas, en forma de hilos muy resistentes *a lo largo de la fibra*, características del algodón, la lana y la seda, y **plásticos**, que pueden moldearse por extrusión en láminas y tubos, transformar en pinturas para superficies o moldear para formar innumerables piezas y objetos. Nos vestimos con estos materiales hechos por el hombre, nos servimos de ellos para

comer y beber, dormimos entre ellos, nos sentamos y pisamos sobre ellos; giramos manillas, accionamos interruptores y asas hechos con ellos; con su ayuda escuchamos sonidos y contemplamos escenas lejanas en el tiempo y el espacio; vivimos en casas y viajamos en vehículos que cada día utilizan más de estos compuestos.

A veces llega a irritar la resistencia a los elementos de estos materiales aparentemente demasiado inmortales, temiendo que la civilización pueda quedar sepultada bajo una montaña de desechos plásticos —se han encontrado boquillas plásticas de cigarrillos flotando en el Mar de los Sargazos—, pero con ellos pueden hacer cosas que antes fueron imposible. Mediante el uso de plásticos, se logra que los ciegos puedan ver y los lisiados caminar; pueden repararse válvulas del corazón y unir vasos sanguíneos; pueden reemplazarse tráqueas, laringes, uréteres dañados e incluso corazones completos. Estos materiales nos protegen contra el frío y el calor, contactos eléctricos, fuego, corrosión y descomposición. Como disolventes hechos a medida, pronto serán utilizados para extraer abundante agua dulce del mar. El ingenio que fue capaz de producir estas sustancias, también podrá encontrar maneras para eliminar los desechos que crean: el problema no es tecnológico, es sociológico y, en última instancia, político.

En este capítulo se tratan principalmente las reacciones que permiten formar macromoléculas y las estructuras que estas reacciones generan. Se verá brevemente cómo estas estructuras llevan a las propiedades de las que depende el uso de las macromoléculas: por ejemplo, por qué el caucho es elástico y por qué el nailon es una fibra resistente. Luego, en los capítulos dedicados a las biomoléculas, se estudiarán las macromoléculas naturales —polisacáridos, proteínas y ácidos nucleicos—, que se tratarán de la misma forma.

Lo que hace especial a las macromoléculas, algo a tener presente, es su gran tamaño, que permite cierta complejidad estructural, no sólo a nivel molecular, sino a nivel *secundario*, que contempla la disposición de las moléculas entre sí. ¿Están estas moléculas bien estiradas una al lado de otra, o se encuentran enrolladas independientemente sobre sí mismas? ¿Qué fuerzas actúan entre moléculas diferentes? ¿Qué le sucede a un conjunto de moléculas gigantes cuando se calienta, enfría o estira? Las respuestas a estos planteamientos, como se verá, están en la estructura, tal como se ha conocido: la naturaleza de los grupos funcionales y sustituyentes, su secuencia en la molécula y su disposición espacial.

36.2 Polímeros y polimerización

Las macromoléculas, tanto las naturales, como las hechas por el hombre, deben su gran tamaño al hecho de que son *polímeras* (del griego «muchas partes»); es decir, cada una de ellas está formada por muchísimas unidades más simples —todas idénticas o, al menos químicamente, similares—, unidas entre sí de un modo regular. Se generan por un proceso visto anteriormente, la **polimerización**, *la unión de muchas moléculas pequeñas para dar origen a moléculas muy grandes.* Los compuestos simples con los que se hacen los polímeros se conocen como *monómeros.*

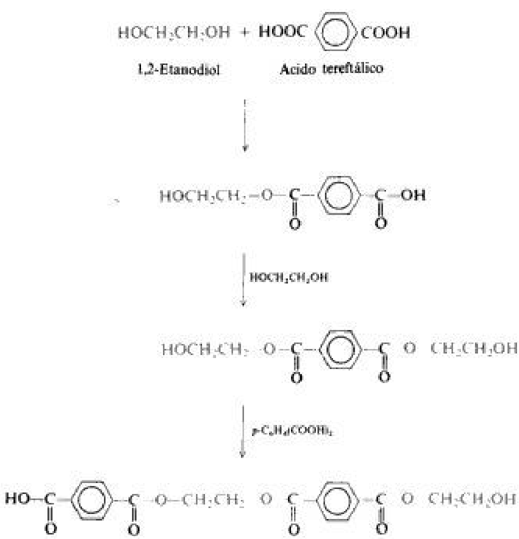
Los polímeros se forman según dos métodos generales.

(a) En la **polimerización por reacción en cadena**, ocurre una serie de reacciones, cada una de las cuales consume una partícula reactiva y produce otra similar, por lo que cada reacción individual depende de la anterior. Dichas partículas reactivas pueden ser radicales libres, cationes o aniones. Un ejemplo típico es la polimerización del etileno (Sec. 8.21); en este caso, las partículas propagadoras de la cadena son

radicales libres y cada uno de ellos se une a una molécula del monómero para formar un nuevo radical libre de mayor tamaño.

$$\text{Rad}\cdot + CH_2{=}CH_2 \longrightarrow \text{RadCH}_2\text{CH}_2\cdot \xrightarrow{CH_2=CH_2} \text{RadCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot \longrightarrow \textit{etc.}$$

(b) La **reacción de polimerización por etapas** consta de una serie de reacciones que, esencialmente, son independientes entre sí; se forma un polímero simplemente porque el monómero tiene más de un grupo funcional. Por ejemplo, un diol reacciona con un ácido dicarboxílico para formar un éster; sin embargo, cada mitad del éster simple contiene un grupo capaz de reaccionar para generar otra unión éster y, por tanto, una molécula más grande, que, a su vez, puede continuar reaccionando, y así sucesivamente.

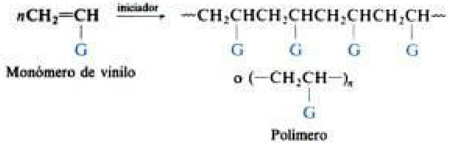


Como alternativa existe un sistema de clasificación menos significativo: *polimerización por adición*, en la cual simplemente se adicionan las moléculas del monómero; y *polimerización por condensación*, en la que se combinan las moléculas del monómero con pérdida de moléculas sencillas, como el agua. Casualmente, los dos sistemas llegan a coincidir; casi todos los casos de polimerización por reacción en cadena implican polimerización por adición y, la mayoría de los casos de reacción de polimerización por etapas implican polimerización por condensación. Algunos químicos utilizan el término «polimerización por adición» al *hablar de* polimerización a través de reacciones en cadena.

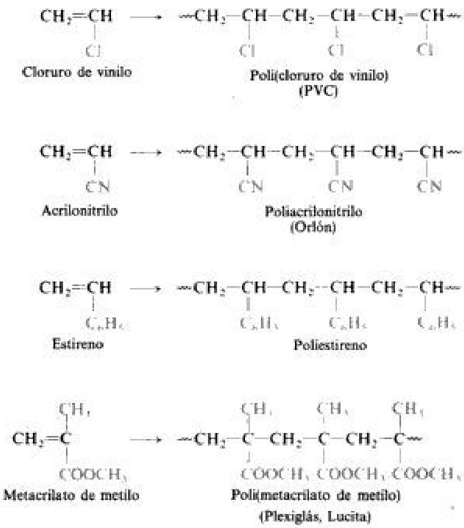
Téngase en primer lugar una polimerización por reacción en cadena, comenzando con aquellas que involucran radicales libres.

36.3 Polimerización vinílica por medio de radicales libres

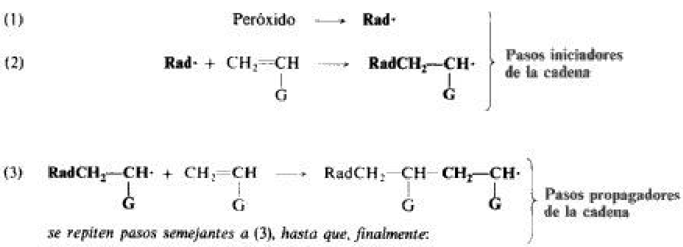
En la sección 8.21 estudiamos brevemente la polimerización del etileno y de etilenos sustituidos, bajo condiciones en las que se generan radicales libres —en presencia de pequeñas cantidades de un iniciador, como un peróxido. Esta reacción ocurre en los



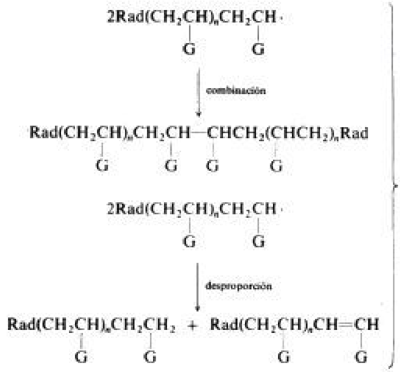
carbonos unidos por doble enlace —los grupos vinilo— y recibe el nombre de *polimerización vinílica*. Puede utilizarse una gran variedad de monómeros insaturados, obteniéndose polímeros con diferentes *grupos sustituyentes* (G) unidos a la estructura base del polímero, por ejemplo:



La polimerización implica la adición de radicales libres al doble enlace del monómero: al principio, la adición del radical libre generado a partir del iniciador, y después, el de la molécula creciente de polímero.



(4) o (5)



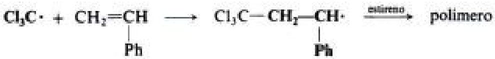
Pasos finalizadores de la cadena

En cada paso, el consumo de un radical libre va acompañado de la formación de uno nuevo, de mayor tamaño. La reacción en cadena finaliza con pasos que consumen radicales libres, pero no los forman: ya sea por *combinación* o *desproporción* de dos radicales libres.

La adición de ciertos compuestos puede modificar drásticamente el proceso de polimerización. Por ejemplo, el estireno en presencia de tetracloruro de carbono polimeriza a la misma velocidad que en ausencia del mismo, pero el poliestireno obtenido tiene un peso molecular promedio menor; y, además, contiene pequeñas cantidades de cloro. Este es un ejemplo de **transferencia de cadena**, donde la finalización de una cadena de polimerización (7) es simultánea al inicio de otra (8).

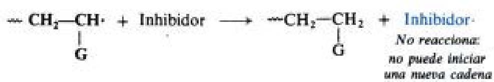
(6) 

(7) 

(8) 

Comúnmente, un radical de poliestireno se adiciona al monómero estireno (6) y se continúa la reacción en cadena. Sin embargo, con cierta frecuencia dicho radical separa un átomo del agente que transfiere la cadena, determinando así la cadena de polimerización (7) y generando una nueva partícula (en este caso $CCl_3\cdot$) que inicia una nueva cadena de polimerización (8). Cuando una cadena es reemplazada por otra, la velocidad de polimerización no se ve afectada. Como en promedio se reduce el número de pasos propagadores de la reacción en cadena, el peso molecular promedio del polímero disminuye. De este modo, un agente de transferencia compite con el monómero por los radicales en crecimiento. La relación de la constante de velocidad para (7) y (6), $k_{\text{transferencia}}/k_{\text{polimerización}}$, recibe el nombre de *constante de transferencia*, es una medida de la efectividad del agente de transferencia para disminuir el peso molecular del polímero.

Al añadir alguna sustancia puede reaccionar con el radical libre en crecimiento y formar uno nuevo que no es suficientemente reactivo para adicionarse al monómero; se termina una cadena de reacción, pero no se empieza otra. Dicha sustancia es un **inhibidor** (Sec. 2.14). Muchas aminas, fenoles y quinonas actúan como inhibidores; aún cuando no se conoce exactamente su modo de actuar, es evidente que se convierten en radicales libres que en lugar de adicionarse al monómero, se combinan o sufren desproporción o bien se combinan con otro radical en crecimiento y detienen una segunda reacción en cadena.



Como la presencia de trazas de ciertas impurezas, que pueden actuar como agentes de transferencia o inhibidores, puede interferir con el proceso de polimerización, los monómeros deben producirse con un alto grado de pureza.

En un caso extremo, si el alqueno es muy poco reactivo y el agente de transferencia muy reactivo, la transferencia de cadena es tan efectiva que *no* ocurre la polimerización. Por consiguiente, se observa simplemente la adición del «agente de transferencia» al doble enlace, en la sección 8.20 se verá dicha reacción, por ejemplo:



36.4 Copolimerización

Hasta el momento se ha estudiado la polimerización de un solo compuesto monómero para formar un *homopolímero*, o sea, un polímero formado por unidades idénticas, salvo, por supuesto, en los dos extremos de la molécula larga.

Ahora bien, si se procede a la polimerización de dos (o más) monómeros, se obtiene un **copolímero**, o sea, un polímero que contiene dos (o más) monómeros en la misma molécula. Por ejemplo:



Estireno — Metacrilato de metilo — Poliestireno(co-metacrilato de metilo)

Por copolimerización pueden obtenerse materiales con propiedades que difieren de las de ambos homopolímeros, añadiendo así otra dimensión a esta tecnología. Por ejemplo, téngase el estireno. Cuando polimeriza solo, se obtiene un buen aislante eléctrico con el que se fabrican partes de radios, de aparatos de televisión y de automóviles. Cuando copolimeriza con un 30 % de butadieno, adquiere dureza; con un 20-30 % de acrilonitrilo, se incrementa su resistencia a los golpes y a los hidrocarburos; con anhidrido maleico produce un material que al hidrolizarse es soluble en agua y se utiliza como agente dispersante y pegamento. El copolímero en el que predomina el butadieno (75 % de butadieno, 25 % de estireno) es un elastómero que desde la Segunda Guerra Mundial constituye el principal sustituto del caucho que se fabrica en Estados Unidos.

Véase con más detalle el proceso de copolimerización. Supóngase la polimerización vinílica por medio de radicales libres de dos monómeros, M_1 y M_2. En cada caso, el radical libre en crecimiento puede reaccionar con cualquiera de los monómeros para continuar la reacción en cadena. ¿Qué factores determinan con *cuál* de los monómeros reaccionará preferentemente?

$$M_1M_2M_2M_1M_2M_1M_1\cdot \xrightarrow{M_1} M_1M_2M_2M_1M_2M_1M_1{-}M_1\cdot$$

$$M_1M_2M_2M_1M_2M_1M_1\cdot \xrightarrow{M_2} M_1M_2M_2M_1M_2M_1M_1{-}M_2\cdot$$

El primero, por supuesto, es la *concentración* relativa de los dos monómeros; el monómero que se encuentre en concentración más alta tendrá mayor oportunidad de

incorporarse a la cadena, y el producto final contendrá un mayor número de unidades del mismo.

A continuación, está la *reactividad* relativa de los monómeros hacia la adición de radicales libres; en general, el monómero más reactivo se incorporará al polímero en mayor proporción. Como ya se sabe, la reactividad de un doble enlace carbono-carbono se ve afectada por la estabilidad del nuevo radical libre que se forma; los factores que estabilizan un radical libre formado tienden a estabilizar al radical libre incipiente en el estado de transición, de forma que el radical libre más estable es el que se forma más pronto. Ahora bien, la estabilidad de un radical libre depende del acomodo del electrón no apareado. El grupo G estabiliza al radical por deslocalización: el grupo fenilo en el estireno, al formar un radical bencílico; el grupo vinilo del 1,3 butadieno, formando un radical alilo; el grupo $-COOCH_3$ del metacrilato de metilo, por la formación de un radical en el cual el oxígeno ayuda a portar el electrón no apareado. (*Problema*: Dibújense estructuras resonantes que muestren cómo podría ocurrir este último efecto).



(En el análisis anterior no se toma en cuenta la naturaleza del radical atacante, por lo que podría esperarse la misma reactividad para un par de alquenos con respecto a cualquier radical libre. Se volverá sobre este punto más adelante.)

A partir de lo que se acaba de decir, ¿qué clase de copolímero se espera obtener? Por ejemplo, en la copolimerización del estireno (M_1) y butadieno (M_2), la reacción procede a través de cualquiera de los dos radicales en crecimiento: el que finaliza con una unidad de estireno ($\sim M_1\cdot$) o el que termina con una unidad de butadieno ($\sim M_2\cdot$). Los dos radicales pueden adicionarse a cualquiera de los monómeros y formar un copolímero con unidades de estireno y butadieno distribuidas *aleatoriamente* a lo largo de la molécula:

$$\sim M_1M_2M_2M_1M_2M_1M_1\sim \qquad \text{Copolímero aleatorio}$$

De hecho, con estos monómeros en particular, la copolimerización ocurre en forma aleatoria. El butadieno es 1.4 veces más reactivo con cualquier tipo de radicales libres que el estireno, de modo que si la concentración de los monómeros es igual, en el producto predominarán unidades de butadieno. Además, como el butadieno se consume más rápido, la concentración relativa de los monómeros cambia según procede la reacción y cambia también la composición del polímero. Estos efectos pueden compensarse ajustando la relación de monómeros con que se alimenta la reacción; por medio de este control pueden obtenerse copolímeros con la composición que se desee.

La copolimerización aleatoria de la clase que se observa para el estireno y butadieno no es común. En general, la copolimerización muestra, en mayor o menor grado, una tendencia a *alternar* las unidades de los monómeros. Un caso especial lo constituyen el estilbeno (1,2-difenileteno) y el anhidrido maleico, que copolimerizan en forma de unidades absolutamente alternadas; con independencia de la proporción de la alimentación, se obtiene un copolímero 50:50.

$$\sim M_1M_2M_1M_2M_1M_2M_1M_2\sim \qquad \text{Copolímero alternante}$$

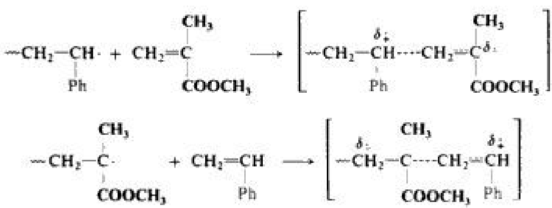
¿Cómo puede explicarse esta tendencia a alternar las unidades? Significa que el radical libre en crecimiento, que termina en una de las unidades, tiende a adicionarse al monómero *opuesto*. Evidentemente, la reactividad relativa de un monómero *sí* depende de la naturaleza del radical que lo ataque. El anhídrido maleico es mucho más reactivo que el estilbeno hacia radicales que terminan en una unidad de estilbeno y el estilbeno es mucho más reactivo que el anhídrido maleico con el otro tipo de radical. (En realidad, estos dos compuestos autopolimerizan con gran dificultad.) El estireno y el metacrilato de metilo muestran una tendencia a alternarse más modesta y más característica. En este caso, el monómero «opuesto» (M_2) es dos veces más reactivo hacia cualquier radical ($\sim M_1\cdot$) que el «propio» monómero (M_1).

$$\sim M_1\cdot \xrightarrow{M_2} \sim \mathbf{M_1M_2}\cdot \xrightarrow{M_1} \sim M_1M_2M_1\cdot \xrightarrow{M_2} etc.$$

Frank R. Mayo (Instituto de Investigación de Stanford) y Cheves Walling (Universidad de Utah) establecieron las bases cuantitativas de la tendencia a la copolimerización alternante al trabajar para los laboratorios U.S. Rubber Company. Su trabajo fue fundamental para el desarrollo de la química de radicales libres: fueron los primeros en desmostrar que la reactividad depende de la naturaleza del radical libre atacante; introdujeron el concepto de *factores polares*, presentes no solamente en la copolimerización y en reacciones de adición de radicales libres, sino en todos los tipos de reacción de estos últimos (compárese con Sec. 8.19).

La interpretación de Mayo y Walling fue, básicamente, como sigue. A pesar de que los radicales libres son neutros, tienen cierta tendencia a ganar o perder electrones, por lo que pueden actuar como reactivos electrofílicos o nucleofílicos. Los estados de transición de sus reacciones pueden ser polares, con la parte radical adquiriendo una carga parcial positiva o negativa a expensas del sustrato —el alqueno, en el caso de adición—. En la copolimerización, generalmente un sustituyente ejerce el mismo efecto polar —atracción o cesión de electrones— sobre un radical libre y sobre el alqueno (monómero) del cual se deriva el primero. La atracción de electrones hace que el radical libre sea electrofílico, pero hace que el alqueno pierda capacidad para proporcionar los electrones que requiere el radical. Por tanto, un radical electrofílico se adicionará preferentemente a un monómero que contenga un grupo que cede electrones. De manera semejante, un radical nucleofílico que contiene un sustituyente que le cede electrones, buscará un monómero con un sustituyente que atraiga electrones.

El estireno y el metacrilato de metilo tienden a alternarse, porque sus sustituyentes tienen polaridades opuestas: el grupo $-COOCH_3$ del metacrilato tiende a atraer electrones mientras que en el estireno el grupo fenilo tiende a ceder electrones (por resonancia). Así, los estados de transición de la adición a los monómeros opuestos se estabilizan:



La evidencia más convincente sobre el papel de las fuerzas polares quizá la proporcione la copolimerización de una serie de estirenos con sustituyentes en el anillo, de esta manera, la reactividad relativa hacia una variedad de monómeros no sólo cae en un esquema consistente con los ya familiares efectos electrónicos de los sustituyentes, sino que muestra la misma relación cuantitativa (relación sigma de Hammett-rho, Sec. 23.11) que las reacciones *iónicas*: por ejemplo, la disociación de los ácidos carboxílicos o la hidrólisis de los ésteres.

Se ha cuestionado el concepto de estados de transición polares en reacciones de radicales libres, al menos para reacciones en las que se separa un hidrógeno, por ejemplo, la halogenación. En este caso, se ha sugerido que los grupos que atraen o ceden electrones afectan a la reactividad simplemente aumentando o disminuyendo la fuerza del enlace que mantiene al hidrógeno en el sustrato.

Si se definen los efectos polares sobre las reacciones de radicales libres como efectos debidos a la atracción o cesión de electrones —y no al acomodo del electrón impar—, entonces no hay duda con respecto a su existencia, lo cuestionable es la *interpretación* de dichos efectos.

Hay que aceptar que los efectos polares se *superponen sobre* los efectos debidos a la localización del electrón impar. Por ejemplo, estireno y butadieno son muy reactivos hacia cualquier radical, ya que su estado de transición consta de un radical bencílico o alílico incipiente. Esta gran reactividad se ve modificada —aumenta o disminuye— por la demanda del radical atacante en particular.

radicales libres como por cualquiera de los métodos de polimerización que se tratarán: iónica, por coordinación y por etapas. Las unidades del monómero pueden distribuirse en diferentes formas, dependiendo de la técnica utilizada. Como se ha visto, pueden distribuirse en diferentes formas, dependiendo de la técnica utilizada. Como se ha visto, pueden alterarse a lo largo de la cadena, distribuirse aleatoriamente o con diferentes grados de regularidad. Los *copolímeros de bloque* se forman alternando secciones de un monómero con secciones de otro.

$$\sim M_1M_1M_1M_1M_1—M_2M_2M_2M_2\sim$$ **Copolímero de bloque**

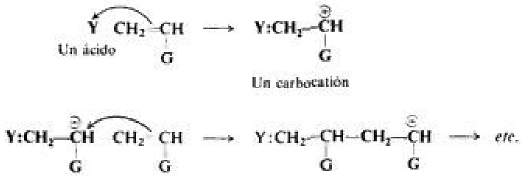
En los *copolímeros injertados*, una rama de una clase se injerta a la cadena de otra clase:

$$\begin{array}{c}\sim M_1M_1M_1M_1M_1M_1M_1\sim \\ | \\ M_2M_2M_2M_2\end{array}$$ **Copolímero injertado**

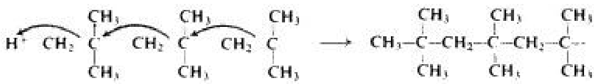
36.5 Polimerización iónica. Polímeros vivos

La reacción de polimerización en cadena puede proceder con iones, en lugar de radicales libres, como partículas propagadoras de la cadena: éstas pueden ser cationes o aniones, dependiendo del tipo de iniciador empleado.

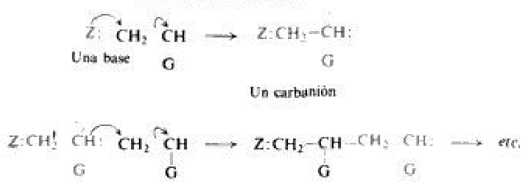
Polimerización catiónica



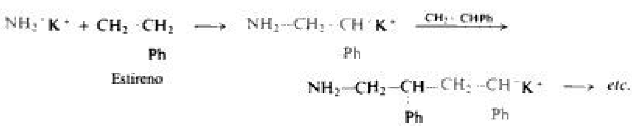
La **polimerización catiónica** es iniciada por un *ácido*. El isobutileno, por ejemplo, se polimeriza catiónicamente para dar un material pegajoso que se emplea en la fabricación de adhesivos. Su copolimerización con un poco de isopreno produce el *caucho butílico*, utilizado en la elaboración de cámaras y neumáticos. Pueden utilizarse varios ácidos: ácido sulfúrico, $AlCl_3$ o BF_3 con una traza de agua. En este proceso se puede reconocer una extensión de la dimerización estudiada en la sección. 8.16.

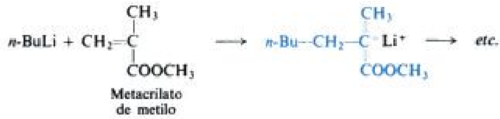


Polimerización aniónica

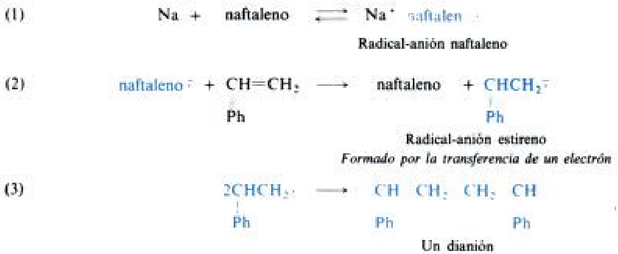


La **polimerización aniónica** se inicia con *bases*: $Li^+NH_2^-$, por ejemplo, o compuestos organometálicos, como el *n*-butil-litio; así,

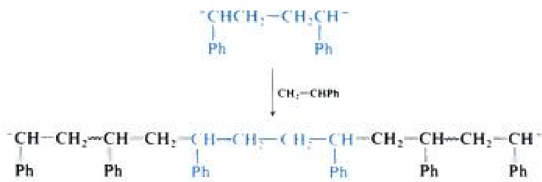




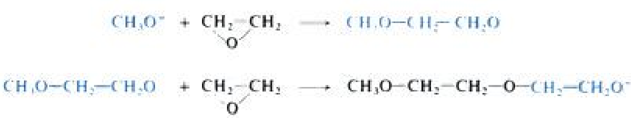
Se pueden utilizar metales activos, como Na y Li, en este caso, la iniciación es un poco más complicada, como en la polimerización de estireno, con sodio metálico y naftaleno.



Un átomo de sodio transfiere un electrón al naftaleno (1) para formar un *radical-anión*, el cual, a su vez, dona el electrón al estireno (2) y forma el radical-anión estireno. Al igual que muchos otros radicales libres, éste se dimeriza (3). El dianión resultante es el verdadero iniciador y comienza a crecer *por ambos extremos*:



La polimerización aniónica no está limitada a la clase vinílica, que implica adición a dobles enlaces carbono-carbono. El óxido de etileno, por ejemplo, se convierte en un poliéter de peso molecular elevado por medio de una pequeña cantidad de base.



En 1956, Michael Szwarc (Universidad del Estado de Nueva York en Syracuse) informó de las siguientes observaciones. Al tratar una muestra de estireno con un poco de naftaleno sodio como iniciador ocurrió una polimerización rápida que se completó en pocos segundos. Al agregar más estireno, también polimerizó; las medidas de viscosidad mostraron que ahora el peso molecular del poliestireno era *mayor que antes*. Si en lugar de agregar más estireno se agregaba butadieno, nuevamente ocurría la polimerización, pero el producto no era (homo)poliestireno; todas las unidades de estireno eran ahora parte de un copolímero (de bloque) con butadieno. ¿Cómo se interpretan dichos resultados?

Hasta ahora no se ha hablado de los pasos finalizadores de la cadena para la polimerización iónica. En la polimerización catiónica, por ejemplo, el carbocatión en desarrollo puede producir una de las dos reacciones ya familiares: la salida de un protón para formar un alqueno o la combinación con un anión. En particular, en el caso de la polimerización aniónica, el término a menudo implica la reacción con una impureza o con alguna otra molécula, aunque no forme parte del sistema de polimerización. En condiciones cuidadosamente controladas, *no* hay pasos finalizadores, o al menos, no muy pronto. La reacción se detiene cuando se consume todo el monómero, pero la mezcla de reacción contiene lo que Szwarc llamó moléculas de polímero *vivo*, que cuando se «alimentan» con un monómero adicional —estireno o butadieno, por ejemplo— continúan creciendo. Sin embargo, no son inmortales, se pueden «matar» adicionando algún compuesto que reaccione con carbaniones, como agua. La generación de polímeros vivos es de una inmensa importancia práctica: proporciona la mejor forma de obtener copolímeros de bloque y permite la introducción de diferentes grupos terminales.

36.6 Polimerización por coordinación

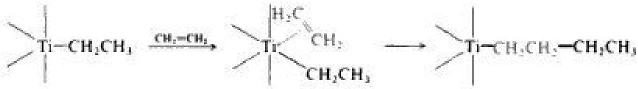
Hasta 1953, casi toda la polimerización vinílica de importancia comercial se hacía por radicales libres. Desde entonces, sin embargo, la polimerización iónica ha revolucionado el campo, principalmente en la forma de *polimerización por coordinación*. Siguiendo los descubrimientos de Karl Ziegler (Instituto Max Planck para las Investigaciones del Carbón), y de Giulio Natta (Instituto Politécnico de Milán), quienes recibieron conjuntamente el Premio Nobel por estos trabajos en 1963, se han desarrollado catalizadores que permiten un control del proceso de la polimerización hasta un grado que nunca antes había sido posible.

En el capítulo 20 se vieron ejemplos del notable poder de los complejos de metales de transición para hacer posibles ciertas reacciones orgánicas y su control. Ahora se verán otros ejemplos de catalizadores para la polimerización.

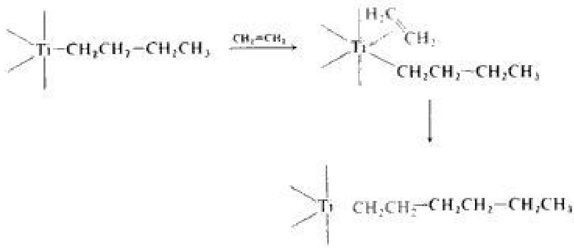
Los catalizadores Ziegler-Natta consisten en una sal de un metal de transición —el tricloruro de titanio es típico— y un alquil-metal, como el trietilaluminio, por ejemplo. Estos reaccionan para formar el catalizador activo: un complejo del titanio que contiene un grupo etilo.

Ahora se introduce un alqueno: por ejemplo, etileno. De acuerdo con el mecanismo generalmente aceptado, se fija el alqueno al titanio mediante un enlace π: la nube π del

alqueno solapa un orbital vacío del metal (Sec. 20.5). A continuación, teniendo el metal sujeto tanto al alqueno como al etilo, ocurre el primero de muchos pasos similares. La unidad etilénica se *inserta* entre el metal y el grupo etilo. Hay ahora ligado al metal un grupo *n*-butilo, en lugar de un etilo. El sitio de enlace en el etileno se halla nuevamente vacante, por



lo que el catalizador está preparado para actuar otra vez. Se liga otro etileno al metal mediante un enlace π, y luego se inserta entre el metal y el alquilo, para generar esta vez un grupo *n*-hexilo. Así, este proceso se repite una y otra vez, alargándose el grupo alquilo



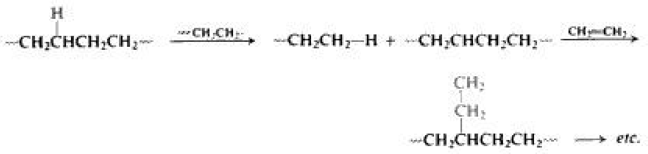
en dos carbonos por ciclo. Finalmente, quizá mediante la inserción de hidrógeno, se separa la cadena larga del metal, formándose una molécula de polietileno.

En este caso, se observa otro ejemplo de *sinforia*; la reunión de las moléculas con un fin beneficioso. La similitud básica de este mecanismo con el de la hidrogenación homogénea (Secs. 20.5 a 20.7) y el proceso oxo (Sec. 20.8) es notable. En el caso del rodio o el cobalto, el titanio sujeta un grupo alquilo en lugar de hidrógeno. En todos los casos hay un lugar de enlace vacante —un orbital vacío— en el metal, por lo cual puede formarse un enlace π con el alqueno antes de que éste se inserte en un enlace: entre el titanio y el alquilo, entre el rodio y el hidrógeno o bien entre el cobalto y el hidrógeno. Aquí, como en las otras reacciones, el proceso neto es una *adición*: la inserción significa la adición del metal y alquilo a través del doble enlace.

La polimerización con catalizadores Ziegler-Natta tiene dos ventajas importantes sobre la polimerización por radicales libres: (a) origina moléculas polímeras *lineales*; (b) permite un *control estereoquímico*.

El polietileno obtenido por el proceso de radicales libres tiene una estructura fuertemente ramificada debido a la clase especial de transferencia de cadena, en la cual el agente de transferencia *es una molécula de polímero*. A las temperaturas elevadas requeridas para esta polimerización en particular, los radicales libres en desarrollo no sólo *se añaden* al doble enlace de un monómero, sino que también *arrancan* hidrógeno de una cadena ya formada. Esta separación genera un radical libre hacia el centro de la molécula, de donde ahora puede crecer una ramificación. Estas moléculas polietilénicas altamente ramificadas encajan

malamente entre sí y al azar; de este compuesto se dice que tiene *cristalinidad* baja, punto de fusión baja y es mecánicamente débil.



Por el contrario, el polietileno hecho con el proceso por coordinación es virtualmente no ramificado. Estas moléculas lineales pueden juntarse muy bien, por lo que el polímero tiene un alto grado de cristalinidad, y un punto de fusión más alto y densidad mayor que el polietileno más antiguo (de *baja densidad*); tiene, además, una resistencia mecánica mucho mayor. (La cristalinidad de polímeros y su efecto sobre sus propiedades se verá en Sec. 36.8.)

Un segundo aspecto de gran importancia de la polimerización por coordinación es el *control estereoquímico*. El propileno, por ejemplo, podría polimerizar en tres ordenamientos (Fig. 36.1): *isotáctico*, con todos los grupos metilo hacia un lado de una cadena extendida; *sindiotáctico*, con los grupos metilo alternando de uno a otro lado, y *atáctico*, con los metilos distribuidos al azar.

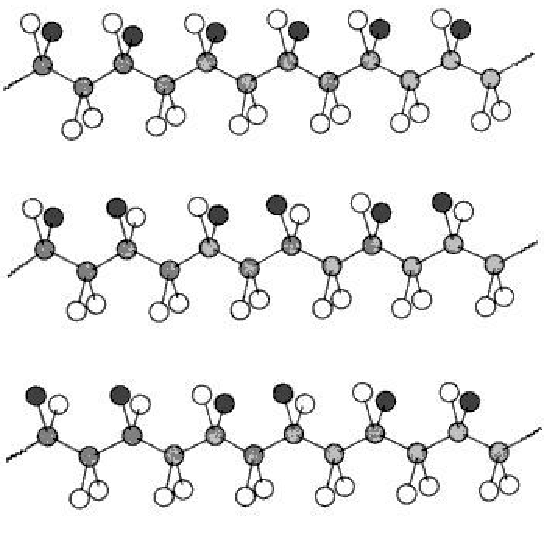


Fig. 36.1 Polipropileno. (*a*) Isotáctico. (*b*) Sindiotáctico. (*c*) Atáctico.

Se han obtenido estos tres polímeros isómeros eligiendo las condiciones experimentales apropiadas según el catalizador, temperatura y disolvente. El polipropileno atáctico es suave y elástico como si fuera caucho. Los polipropilenos isotáctico y sindiotáctico son muy cristalinos: la regularidad de sus estructuras permite una distribución muy ordenada de sus moléculas. Se producen más de 1500 millones de kilos de polipropileno isotáctico anualmente, que se transforman en planchas, tubos y filamentos; es una de las principales fibras sintéticas.

Los catalizadores de coordinación también permiten el control estereoquímico en torno al doble enlace carbono-carbono. Con su empleo ha sido posible polimerizar isopreno para lograr un material virtualmente idéntico al caucho natural, o sea, *cis*-1,4-poliisopreno. (Véase Sec. 10.30.) Este es un ejemplo de síntesis estereoselectiva, al igual que la formación del polipropileno isotáctico y la hidrogenación con el catalizador de Wilkinson (Sec. 9.2).

La polimerización Ziegler-Natta del etileno puede adaptarse para obtener sólo moléculas de tamaño moderado (C_6—C_{20}) y que contienen ciertos grupos funcionales. Por ejemplo, si se calientan los alquilmetales obtenidos inicialmente (en presencia de etileno y un catalizador de níquel), los grupos de hidrocarburo se desplazan en forma de 1-alquenos de cadena recta con un número par de carbonos. Se consumen grandes cantidades de tales

$$M{-}(CH_2CH_2)_nCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{calor}]{CH_2=CH_2,\ Ni} CH_2{=}CH{-}(CH_2CH_2)_{n-1}CH_2CH_3$$

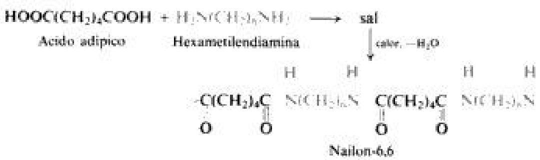
alquenos en el intervalo (C_{12}—C_{20}) en la manufactura de detergentes (Sec. 37.5). Además, es posible oxidar los alquilmetales con aire, resultando alcoholes primarios de cadena recta:

$$M{-}(CH_2CH_2)_nCH_2CH_3 \xrightarrow[30\text{-}95\ ^\circ C]{\text{aire}} M{-}O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_3 \xrightarrow[40\ ^\circ C]{H_2O,\ H_2SO_4} HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_3$$

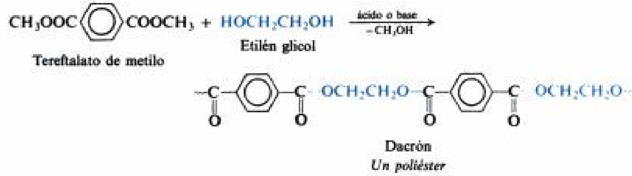
«Un químico que se dispone a construir una molécula gigante se encuentra en la misma situación que un arquitecto que diseña un edificio. Cuenta con una cantidad de módulos de diversos tamaños y formas, y su tarea es unirlos en una estructura que tenga un propósito específico... . Lo que en este momento hace aún más estimulante la química de los grandes polímeros, es el hecho de que, en los últimos años, prácticamente de la noche a la mañana, han sido descubiertos métodos para armar estos bloques de construcción —descubrimientos que prometen grandes producciones de materiales como nunca existieron sobre la Tierra—.» (Giulio Natta, *Scientific American*, septiembre, 1957, pág. 98.)

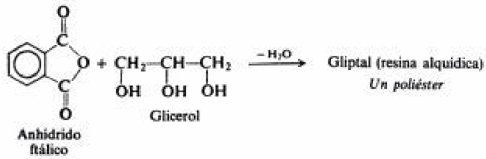
36.7 Polimerización por reacción en etapas

Los ácidos carboxílicos reaccionan con aminas para formar amidas, y con alcoholes para formar ésteres. Cuando reacciona un ácido que contiene más de un grupo —COOH con una amina que tiene más de un grupo —NH_2, o con un alcohol que presenta más de un —OH, los productos resultantes son *poliamidas* y *poliésteres*. Por ejemplo:



Nailon-6,6
Una poliamida

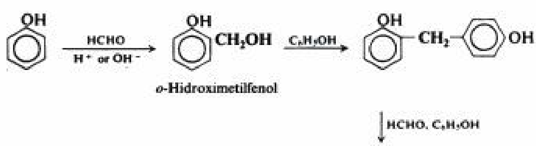


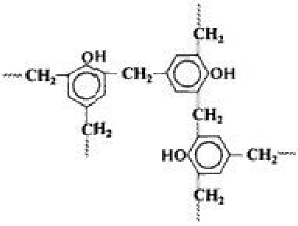


Estos son ejemplos de *polimerización por etapas* (Sec. 36.2). Al contrario que la polimerización por reacción en cadena, ésta no depende de radicales libres que mantienen una cadena de reacciones, o de iones que cumplen una tarea similar, sino que las etapas son esencialmente independientes entre sí: sólo involucran más de un grupo funcional en una molécula del monómero.

Si cada molécula de monómero contiene justamente dos grupos funcionales, el crecimiento sólo puede ocurrir en dos direcciones, con lo que se obtiene un polímero *lineal*, como es el caso del Dacrón. Pero, si la reacción sucediera en más de dos posiciones de un monómero, se generaría un polímero de *red espacial*, muy entrecruzado en sus enlaces, como sucede con el Gliptal, una *resina alquídica*. Dacrón y Gliptal son poliésteres, pero con estructuras bastante diferentes y, como se verá, sus usos también lo son.

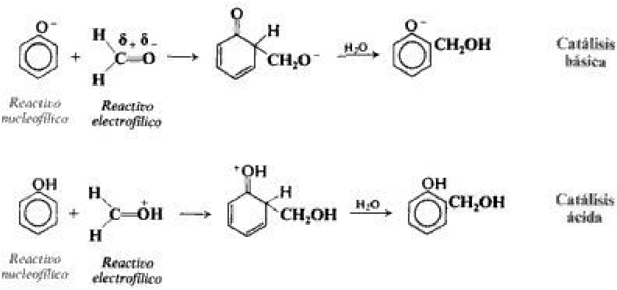
La polimerización por reacción en etapas puede involucrar una gran variedad de grupos funcionales y de tipos de reacciones. Entre los polímeros sintéticos más antiguos, y todavía muy importantes, se encuentran los que resultan de la reacción entre fenoles y formaldehído: las *resinas fenolformaldehído* (Bakelita y polímeros similares). Cuando se trata fenol con formaldehído en presencia de álcali o ácido, se obtiene una sustancia de elevado peso molecular en la que se mantienen unidos muchos anillos fenólicos por grupos $-CH_2-$:



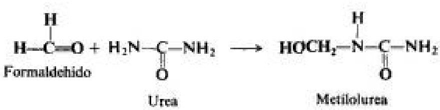


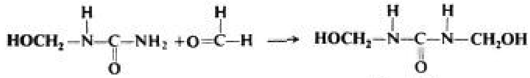
Las etapas involucradas en la formación del polímero parecen ser las siguientes: primero reacciona el fenol con formaldehído para generar *o*- y *p*-hidroximetilfenol, que luego reacciona con otra molécula de fenol con pérdida de agua, con lo que resulta un compuesto con dos anillos unidos por un eslabón $—CH_2—$. Este proceso continúa dando un producto de alto peso molecular. Puesto que hay tres posiciones susceptibles al ataque en cada molécula de fenol, resulta que el producto final contiene muchas uniones transversales, por lo que tiene una estructura rígida, siendo, por tanto, un polímero de red espacial, cosa que se refleja en sus propiedades (Sec. 36.8).

Puede describirse la primera etapa como una sustitución electrofílica en el anillo por el carbono deficiente en electrones del formaldehído y, también, como una adición nucleofílica del anillo aromático al grupo carbonílico. La base cataliza la reacción convirtiendo al fenol en el ion fenóxido, más reactivo (más nucleofílico), mientras el ácido lo hace protonado al formaldehído, con lo que aumenta la deficiencia en electrones del carbono carbonílico.

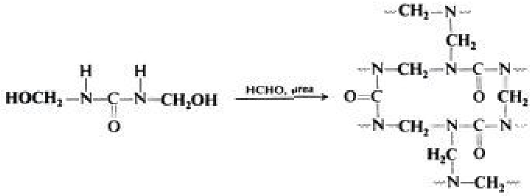


La urea, que es una *di*-amida, forma polímeros; reacciona con formaldehído para generar *resinas urea-formaldehído*, que son muy importantes en la obtención de plásticos moldeados. En este caso, también se forma un polímero de red espacial.

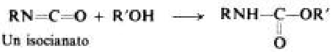




Dimetilolurea

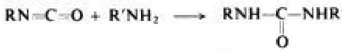


Los *isocianatos* orgánicos, RNCO, sufren reacciones de los siguientes tipos (compárese con Sec. 24.23), todas ellas utilizadas, de un modo u otro, en la síntesis de polímeros. La reacción de alcoholes *di*-hidroxilados con *di*-isocianatos da origen a los importantes poliuretanos.

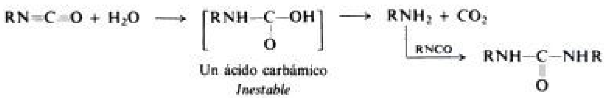


Un isocianato

Un uretano



Una urea sustituida



Un ácido carbámico
Inestable

36.8 Estructura y propiedades de macromoléculas

Ya se ha dicho que lo más característico de las macromoléculas es su gran tamaño. Este tamaño no afecta mayormente a sus propiedades químicas. Un grupo funcional reacciona como es de esperar, independientemente de su tamaño: un éster se hidroliza; un epóxido sufre apertura del anillo; un hidrógeno alílico es susceptible de ser separado por radicales libres.

Las macromoléculas difieren de las ordinarias en sus propiedades físicas, que son las que determinan sus funciones especiales. Para comenzar, téngase la propiedad llamada *cristalinidad*. Se sabe que las unidades estructurales de un sólido cristalino —moléculas, en el caso de un compuesto no iónico— tienen un orden muy regular y simétrico, con una disposición geométrica que se repite una y otra vez. Si una molécula larga cabe en una disposición así, no puede hallarse en una conformación irregular con vueltas, enrollada; debe estar estirada en zigzag regular (véase Fig. 36.2). Esta falta de irregularidad corresponde a una entropía desfavorable para el sistema (Secs. 2.23 y 23.11). Por otra parte, la regularidad y el buen empaquetamiento de las moléculas en un cristal permite que actúen fuerzas intermoleculares fuertes —puentes de hidrógeno, atracciones dipolo-dipolo, fuerzas de Van der Waals—, lo que resulta en una entalpía (contenido calórico) favorable. Como se verá, este «tira y afloja» entre la entropía y la entalpía es un factor clave para determinar el uso que puede dársele a una macromolécula.

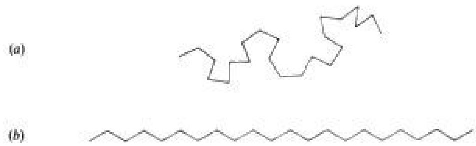


Fig. 36.2 (*a*) Cadena larga en conformación desordenada, y (*b*) extendida.

Generalmente, un polímero grande no existe totalmente en forma cristalina, ni aún un polímero cuya regularidad estructural molecular hiciera pensar que sería posible. El problema se encuentra en el tamaño de la molécula. Cuando comienza la solidificación, crece la viscosidad del material, lo que obstaculiza el movimiento de las moléculas polímeras y dificulta que encuentren el arreglo regular necesario para la formación del cristal. Se enredan las cadenas; el cambio de la forma de una cadena debe implicar rotaciones en torno a enlaces simples, obstaculizado por un impedimento a las oscilaciones de grupos colgantes. En consecuencia, los polímeros forman sólidos constituidos por zonas de cristalinidad llamadas *cristalitos*, que están alojadas en material amorfo. Se habla del *grado de cristalinidad* de un polímero para expresar su composición de cristalitos.

Al examinar los diversos usos de los polímeros, se verá cómo dependen de su estructura, tanto molecular como intermolecular.

Las **fibras** son trocitos de material alargado y delgados como hilos, que se caracterizan por una gran resistencia a la tensión (a la tracción) *a lo largo de la fibra*. Las fibras naturales —algodón, lana, seda— son típicas. Las fibras se tuercen para formar hilos que se entraman en telas, o bien se encajan en material plástico para conferirle resistencia. La resistencia a la tensión puede ser enorme: algunas fibras sintéticas compiten —en peso— con el acero.

Las características generales de las fibras se reflejan también a nivel molecular; las moléculas son alargadas, delgadas y filiformes. Además, y más importante, están estiradas, una al lado de la otra, alineadas *en la dirección de la fibra*. La resistencia de la fibra se debe, en última instancia, a la fuerza de los enlaces químicos de las cadenas polímeras. El alineamiento se logra por un *estiramiento* del material polimerizado: una vez alineadas, las moléculas permanecen así; la tendencia a volver a doblarse y enrollarse es superada por atracciones intermoleculares fuertes. En una fibra, la entalpía vence a la entropía. Este alto grado de orientación molecular generalmente es acompañado por una cristalinidad apreciable, aunque no siempre es así.

Los requisitos fundamentales para una fibra son, en consecuencia, una forma molecular —lineal— que permita un alineamiento paralelo, y la presencia de atracciones intermoleculares fuertes que mantengan esta alineación. Las fuerzas intermoleculares evitan, además, que las moléculas se «deslicen» entre sí. ¿Cuáles son estas fuerzas intermoleculares?

Las fibras sintéticas más importantes son poliamidas (los nailones), poliésteres (Dacrón, Terylene, Vycrón), poliacrilonitrilo («fibras acrílicas», Orlón, Acrilán), poliuretanos (Spandex, Vycra) y polipropileno isotáctico. En el nailon y los poliuretanos, las cadenas moleculares permanecen unidas entre sí por medio de puentes de hidrógeno (Fig. 36.3). En los poliésteres y poliacrilonitrilo, hay poderosas atracciones dipolo-dipolo. Las cadenas estereorregulares del polipropileno isotáctico se ajustan tan bien unas con otras que las fuerzas de Van der Waals resultan suficientes para mantener la alineación.

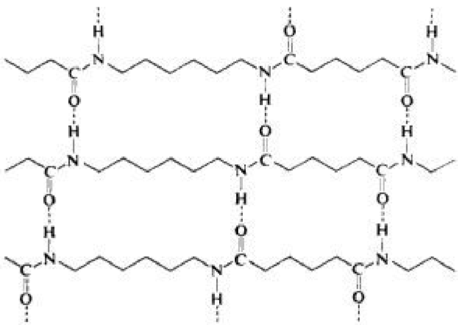


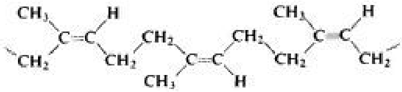
Fig. 36.3 Puentes de hidrógeno en cristalitos de nailon-6,6.

Un **elastómero** posee el alto grado de elasticidad que es característico del caucho: puede ser deformado considerablemente —estirado hasta ocho veces su longitud original— para, sin embargo, volver a su forma original. Como en el caso de las fibras, sus moléculas son

alargadas y delgadas, y se alinean cuando se estira el material. La gran diferencia es ésta: cuando se elimina la fuerza de estiramiento, las moléculas de un elastómero no permanecen extendidas y alineadas; vuelven a sus conformaciones desordenadas originales, favorecidas por la entropía. No permanecen alineadas, porque las fuerzas moleculares necesarias para sujetarlas en este ordenamiento son más débiles que en las fibras. En general, los elastómeros no tienen grupos muy polares o lugares aptos para puentes de hidrógeno: las cadenas extendidas no se ajustan bien entre sí, por lo que no pueden operar eficientemente las fuerzas de Van der Waals. En un elastómero, la entropía derrota a la entalpía.

Un requisito adicional: las cadenas largas de un elastómero se conectan entre sí por enlaces cruzados ocasionales: deben ser suficientes para evitar el deslizamiento de moléculas, pero no privar a las cadenas de la flexibilidad necesaria para extenderse con facilidad y volver nuevamente al desorden.

El caucho natural ilustra estos requisitos estructurales de un elastómero: cadenas largas y flexibles; fuerzas intermoleculares débiles y enlaces cruzados ocasionales. El caucho es *cis*-1,4-poliisopreno. Al no tener sustituyentes fuertemente polares, la atracción intermolecular queda limitada a las fuerzas de Van der Waals, débiles por la configuración *cis* en todos los dobles enlaces. La figura 36.4 compara las cadenas extendidas del caucho con las de su isómero *trans*. Apreciamos que la configuración *trans* permita cadenas extendidas muy regularmente zigzagueantes que pueden juntarse bien, cosa que no es posible para la configuración *cis*. El estereoisómero totalmente *trans* se encuentra en la naturaleza en forma de *gutapercha*; es altamente cristalino y carece de elasticidad.



Caucho natural
Configuración toda cis

Vimos que los enlaces cruzados del caucho se logran por medio de la *vulcanización* (Sección 10.30) —el calentamiento con azufre—, que establece puentes de azufre entre moléculas, reacción que implica las posiciones alílicas muy reactivas, por lo que depende del doble enlace en el polímero.

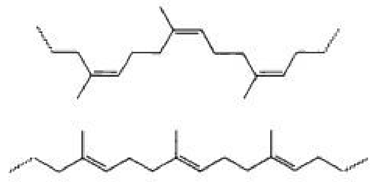


Fig. 36.4 Cadenas extendidas de (*a*) caucho natural, *cis*-1,4-poliisopreno y (*b*) gutapercha, su estereoisómero *trans*.

De los elastómeros sintéticos el más importante es el SBR, un copolímero del butadieno (75 %) y estireno (25 %) que se produce por medio de radicales libres; compite con el caucho natural en el uso mayor de los elastómeros, o sea, la manufactura de neumáticos para

automóviles. Puede obtenerse polibutadieno y poliisopreno totalmente *cis* por medio de la polimerización Ziegler-Natta.

Un elastómero completo o mayormente polidiénico es, por supuesto, altamente no saturado. Sin embargo, lo único que se exige de un elastómero es una insaturación suficiente para permitir la formación de enlaces cruzados: por ejemplo, en la manufactura del caucho butílico (Sec. 36.5) sólo se copolimeriza un 5 % de isopreno con isobutileno.

Aunque todos los años se producen cantidades enormes de fibras y elastómeros sintéticos, las mayores cantidades de polímeros artificiales se consumen en forma de **plásticos**; es decir, como materiales que se aplican en forma de planchas, tubos, películas y, lo más importante, como objetos moldeados: juguetes y botellas; asas, mangos e interruptores; platos, lapiceros, cepillos de dientes; válvulas, engranajes, cojinetes; cajas para radios y televisores; botes, carrocerías de automóviles e, incluso, casas.

La estructura molecular de los plásticos es de dos tipos generales: moléculas largas, lineales o ramificadas; y moléculas de red espacial.

Los polímeros *lineales* y *ramificados* pueden ser más o menos cristalinos, e incluyen algunos de los materiales que también se usan como fibras: nailon, por ejemplo. Comprenden los distintos polialquenos mencionados: polietileno, poli(cloruro de vinilo), poliestireno, etcétera. Estos polímeros se ablandan por calentamiento, razón por la que se denominan *termoplásticos*: en este estado blando se puede moldear o extrudir.

Los polímeros *de red espacial* (o *resinas*) tienen muchos enlaces cruzados, formando estructuras tridimensionales, aunque irregulares y rígidas, como es el caso de las resinas fenol-formaldehído o urea-formaldehído. Una muestra de ese material es esencialmente una sola molécula gigantesca: el calentamiento no la ablanda, puesto que el ablandamiento requiere la ruptura de enlaces covalentes: el calentamiento, incluso, puede generar enlaces cruzados adicionales, lo que endurece el material aún más, razón por la que estos polímeros se llaman *termoduros*. Esta continuación del proceso de polimerización por calentamiento se relaciona a menudo con la necesidad de darle forma al producto.

Al igual que estos polímeros de red espacial, hay ciertos termoplásticos lineales que son amorfos, básicamente por la misma razón. Al enfriarse, sus moléculas forman una estructura tridimensional rígida, pero irregular, no por medio de enlaces cruzados covalentes, sino por fuerzas dipolares poderosas que las fijan en sus ubicaciones antes de que puedan acomodarse en una disposición regular, requisito para la formación de un cristal. Estos materiales se llaman *vidrios*, el más común es el poli(metacrilato de metilo): Plexiglás, Lucita. Al igual que el vidrio ordinario (inorgánico), carecen de planos cristalinos para reflejar la luz; por esta razón, son transparentes y quebradizos, característica de los polímeros de red espacial: al recibir un impacto, estas moléculas no «ceden» por deslizamiento de planos cristalinos: resisten o se quiebran.

El resto del libro se ocupa de compuestos orgánicos de importancia biológica, muchos de los cuales son macromoléculas. Se verá que como la función tecnológica de una molécula grande —fibra, elastómero, plástico— depende de la estructura, también lo hace la función biológica: mantener unido un organismo, alimentarlo, controlarlo y reproducirlo.

PROBLEMAS

1. Explíquese el hecho de que con independencia del mecanismo —por radicales libres, catiónico o aniónico— la polimerización vinílica da productos en los cuales la disposición de las unidades es, casi exclusivamente, «de pies a cabeza».

2. Como otros compuestos oxigenados, los alcoholes también se disuelven en H_2SO_4 concentrado y frío (Sec. 8.24). En el caso de algunos alcoholes secundarios y terciarios, sigue a la disolución una separación gradual de un líquido insoluble de elevado punto de ebullición. ¿Cómo se explica este comportamiento?

3. El isobutileno no da los tipos de polímeros estereoisómeros (isotáctico, etc.) que da el propileno. ¿Por qué no? ¿Qué puede decirse con respecto a 1-buteno?

4. El formaldehído polimeriza por medio de la acción de una base fuerte, como metóxido de sodio. Propóngase un mecanismo para el proceso y una estructura para el polímero. ¿A qué clase general de reacciones orgánicas corresponde esta polimerización?

5. La Ford Motor Company desarrolló un proceso simple para la recirculación de poliuretanos. ¿Podría sugerirse una forma de realizar esto? ¿Qué productos se esperaría obtener?

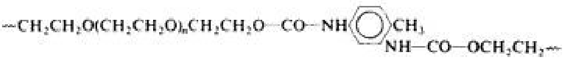
6. Sugiérase una explicación para el siguiente orden de reactividad hacia la adición de $BrCCl_3$ en presencia de peróxidos: $C_6H_5CH{=}CH_2$, arriba de 100; 1-octeno, 1.0; $C_6H_5CH_2{=}CH_2$, 0.7; $ClCH_2CH{=}CH_2$, 0.5; $Cl_3CCH_2CH{=}CH_2$, 0.3.

7. Al tratar el alcohol bencílico ($C_6H_5CH_2OH$) con H_2SO_4 concentrado y frío, se obtiene un material resinoso de alto punto de ebullición. ¿Cuál es una estructura probable para dicho material y cómo se forma?

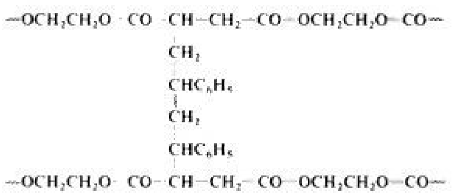
8. Explíquense cada una de las observaciones siguientes. (a) En presencia de peróxidos, el CCl_4 reacciona con 1-octeno, $RCH{=}CH_2$, para dar no sólo el aducto 1:1, $RCHClCH_2CCl_3$, sino también el aducto 2:1, $RCHClCH_2CH(R)CH_2CCl_3$. (b) En cambio el CBr_4 se adiciona al 1-octeno para dar *solamente* el producto 1:1. (c) El estireno reacciona con peróxidos en presencia de CCl_4 para dar sólo el polímero.

9. Desarróllense todos los pasos para una posible síntesis de cada uno de los siguientes polímeros, empezando con materiales no poliméricos.

(a) Fibras elásticas, utilizadas en fajas y trajes de baño (Spandex, Lycra).



(b) Una resina poliéster, utilizada en la manufactura de tubos, botes, carrocerías de automóviles, etc.



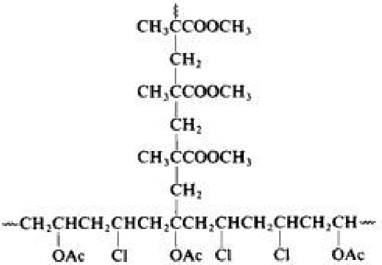
(c) Un polímero de superficie activa



(d)



(e)

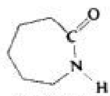


10. Al tratar la β-propiolactona con base se obtiene un polímero. Dése una estructura probable para dicho polímero y muéstrese un posible mecanismo para el proceso. ¿Es un ejemplo de polimerización por reacción en cadena o por reacción en etapas?

11. Cuando se trata el estireno con KNH_2 en amoniaco líquido, el producto es un polímero muerto que contiene un grupo $-NH_2$ por molécula y no contiene insaturaciones. Sugiérase un paso finalizador para el proceso.

12. Cuando se hidroliza el poli(acetato de vinilo) y el producto se trata con ácido peryódico y luego se vuelve a acetilar, se obtiene poli(acetato de vinilo) de menor peso molecular que el material inicial. ¿Qué indica esto con respecto a la estructura del polímero original? ¿Con relación al proceso de polimerización?

13. (a) ¿Cuál es la estructura del nailon-6, obtenido por la polimerización alcalina de caprolactama?



Caprolactama

(b) Sugiérase un mecanismo para el proceso. ¿Es del tipo de reacción en cadena esta polimerización, o de reacción por etapas?

14. En la *transposición de Beckmann* (Problema 5, Cap. 32), las oximas se convierten en amidas mediante la acción de ácidos. Por ejemplo:



Oxima de la benzofenona — Benzanilida

La caprolactana (problema anterior) puede obtenerse por la transposición de Beckmann. ¿Con qué cetona debe iniciarse el proceso?

15. Las fibras de alta resistencia a la tensión («fibras altamente modulares») se producen mediante reacciones como la que ocurre entre el ácido tereftálico y p-fenilendiamina, p-$C_6H_4(NH_2)_2$. La

composición isomérica del monómero es de importancia fundamental: a mayor cantidad del isómero *para*, mayor será el punto de fusión, menor la solubilidad del polímero y más fuertes serán las fibras. ¿Cómo se explica este efecto?

16. Hay mucha evidencia de que en compuestos como el *n*-butil-litio, el enlace carbono-metal es covalente, a pesar de ser muy polar. Sin embargo, las soluciones de poliestireno vivo, que son coloreadas, muestran espectros idénticos, independientemente de si el metal involucrado es sodio, potasio, cesio o litio. ¿Puede sugerirse una explicación para esto?

17. (a) Cuando se sintetizó el alcano 2,4,6,8-tetrametilnonano con un método inequívoco [Problema 12(1), Cap. 18], se obtuvo un producto que se separó en dos componentes, A y B, por cromatografía en fase gaseosa. Ambos componentes tenían peso molecular y composición elemental idénticos, pero p. f., p. e. y espectros infrarrojo y RMN diferentes. Observando la estructura del producto, ¿cuáles son estos dos componentes?

(b) Cuando se realizó la misma síntesis desde un reactivo ópticamente activo, se obtuvo B en forma ópticamente activa, pero A seguía siendo inactivo. ¿Cuál es la estructura de A? ¿De B?

(c) Los espectros infrarrojos y de RMN de A y B se compararon con los de los polipropilenos isotáctico y sindiotáctico (Fig. 36.1, Sec. 36.6). Con respecto a sus espectros, A mostraba gran parecido con uno de los polímeros y B tenía semejanza con el otro. Se concluyó que estos resultados «confirman las estructuras asignadas originalmente [por Natta, Sec. 36.6] a los dos polímeros cristalinos del propileno». ¿A cuál de ellos se parecía A? ¿A cuál de ellos se parecía B?

18. Puede obtenerse un material similar a la gomaespuma mediante la secuencia siguiente:

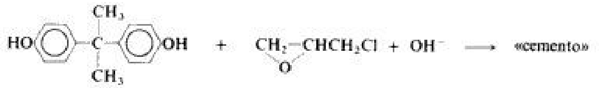
ácido adípico + 1,2-etanodiol en exceso $\longrightarrow$ C
C + *p*-OCN—C_6H_4—C_6H_4—NCO-*p* en exceso $\longrightarrow$ D
D + cantidad limitada de H_2O $\longrightarrow$ E

Escríbanse ecuaciones para todos estos pasos e indíquense estructuras para C, D y E. Asegúrese de justificar los enlaces entrecruzados en el polímero final y su carácter *espumoso*. (*Recuérdese*: Una espuma es la dispersión de un gas en un sólido.)

19. El acetato de alilo en presencia de peróxido de benzoílo produce pequeñas cantidades de un polímero de bajo peso molecular. El éster marcado con deuterio, $CH_2{=}CHCD_2OAc$, polimeriza de 2 a 3 veces más rápido que el éster común y produce un polímero de casi el doble de peso molecular. ¿Cómo pueden explicarse estos hechos?

20. Los aceites de linaza y de tung, importantes constituyentes de las pinturas, son ésteres (Sección 37.6) derivados de ácidos que contienen dos o tres dobles enlaces por molécula: por ejemplo, ácido 9,12-octadecadienoico. Al ser expuesta al aire, la pintura forma una película protectora dura que extrañamente, después de la rápida evaporación inicial del disolvente, su «secado» va acompañado de una *ganancia* en peso. ¿Qué tipo de proceso puede estar implicado? Especifíquese al máximo.

21. Para utilizar un cemento epóxico, se mezcla el «cemento» fluido con el «endurecedor», se aplica la mezcla a las superficies que se desee pegar, se ponen en contacto y se espera a que ocurra el endurecimiento. El cemento fluido es un polímero de peso molecular bajo preparado por la reacción siguiente:



2,2-Bis(*p*-hidroxifenil)propano («Bisfenol A»)   Epiclorhidrina *Exceso*   *No contiene cloro*

El endurecedor puede ser cualquiera de una serie de sustancias: $NH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2NH_2$, dietilentriamina, por ejemplo.

(a) ¿Cuál es la estructura del cemento fluido y cómo se forma? ¿Cuál es el propósito de utilizar

un *exceso* de epiclorhidrina? (b) ¿Qué ocurre durante el endurecimiento? ¿Cuál es la estructura de la resina epóxica final? (c) Sugiérase un método para preparar bisfenol A, comenzando con fenol.

22. Se preparó poli(metacrilato de metilo) en dos formas diferentes: el polímero F, con peróxido de benzoilo a 100 °C como iniciador y el polímero G, con *n*-butil-litio a −62 °C, como iniciador. Sus espectros de RMN, muy simplificados, fueron los siguientes:

F *a* singulete, δ 1.10
b singulete, δ 2.0
c singulete, δ 3.58

relación aproximada de área $a{:}b{:}c = 3{:}2{:}3$

G *a* singulete, δ 1.33
b doblete, δ 1.7
c doblete, δ 2.4
d singulete, δ 3.58

relación aproximada de área $a{:}b{:}c{:}d = 3{:}1{:}1{:}3$

Explíquese detalladamente la diferencia en los espectros. Esencialmente, ¿cuál es el polímero F? ¿El polímero G?

37

Grasas

37.1 La química orgánica de las biomoléculas

El estudio de la biología a nivel molecular se denomina bioquímica; ésta es una rama de la primera, pero también de la química orgánica.

La mayoría de las moléculas implicadas, las *biomoléculas*, son más grandes y más complejas que las estudiadas hasta el momento, y su ambiente, el organismo vivo, se halla a enorme distancia de la básica simplicidad de las mezclas reaccionantes del químico orgánico. Sin embargo, las propiedades físicas y químicas de estos compuestos dependen de la estructura molecular, exactamente igual que las de los demás compuestos orgánicos.

La química detallada de los procesos biológicos es vasta y compleja, y queda fuera del alcance de esta obra: de hecho, el estudio de la bioquímica se debe *construir sobre* los fundamentos de la química orgánica. Sin embargo, se puede intentar cerrar la brecha entre el tema «química orgánica» y el tema «bioquímica».

En los capítulos restantes se estudiarán las clases principales de biomoléculas: grasas, carbohidratos, proteínas y ácidos nucleicos. Se analizarán principalmente sus estructuras, puesto que la estructura es fundamental para todo lo demás, y los métodos utilizados para determinarlas. Debido a que la mayoría de las biomoléculas son grandes —son *macromoléculas*— se encontrarán estructuras a varios niveles (Cap. 36): primero, por supuesto, con la *secuencia de grupos funcionales* y la *configuración* en todo centro quiral o dobles enlaces; luego, la *conformación*, con lazos, espirales y zigzagues a una escala mayor que todo lo visto hasta ahora, y, finalmente, la disposición de *conjuntos de moléculas* e, incluso, de conjuntos de

Tabla 37.1 COMPOSICION EN ACIDOS GRASOS DE GRASAS Y ACEITES

Aceite o grasa	Acidos saturados, %							Acidos no saturados, %					
								Enoico				Dienoico	Trienoico
	C_8	C_{10}	C_{12}	C_{14}	C_{16}	C_{18}	$> C_{18}$	$< C_{16}$	C_{16}	C_{18}	$> C_{18}$	C_{18}	C_{18}
Sebo de res			0.2	2-3	25-30	21-26	0.4-1	0.5	2-3	39-42	0.3	2	
Mantequilla	1-2[a]	2-3	1-4	8-13	25-32	8-13	0.4-2	1-2	2-5	22-29	0.2-1.5	3	
Coco	5-9	4-10	44-51	13-18	7-10	1-4				5-8	0-1	1-3	
Maíz				0-2	8-10	1-4			1-2	30-50	0-2	34-56	
Semilla de algodón				0-3	17-23	1-3				23-44	0-1	34-55	
Manteca de cerdo				1	25-30	12-16		0.2	2-5	41-51	2-3	3-8	
Oliva			0-1	0-2	7-20	1-3	0-1		1-3	53-86	0-3	4-22	
Palma				1-6	32-47	1-6				40-52		2-11	
Médula de palma	2-4	3-7	45-52	14-19	6-9	1-3	1-2		0-1	10-18		1-2	
Maní				0.5	6-11	3-6	5-10		1-2	39-66		17-38	
Soya				0.3	7-11	2-5	1-3		0-1	22-34		50-60	2-10
											C_{20} / $> C_{20}$		
Hígado de bacalao				2-6	7-14	0-1		0.2	10-20	25-31	25-32 / 10-20		
Linaza				0.2	5-9	4-7	0.5-1			9-29		8-29[b]	45-67[c]
Tung										4-13		8-15	78-82[d]

[a] 3-4 % C_4, 1-2 % C_6.
[b] Acido linoleico, *cis,cis*-9,12-octadecadienoico.
[c] Acido linolénico, *cis,cis,cis*-9,12,15-octadecatrienoico.
[d] Acido eleosteárico, *cis,trans,trans*-9,11,13-octadecatrienoico, y 3-6 % ácidos saturados.

estos conjuntos. Se verán efectos notables debidos a las conocidas fuerzas intermoleculares operando entre biomoléculas; entre biomoléculas, o *partes* de ellas, y el disolvente; entre diferentes partes de la misma biomolécula. En todo ello se verá, lo mismo que en el caso de las macromoléculas hechas por el hombre (Sec. 36.8), cómo dependen las funciones de estas moléculas gigantes de sus estructuras en todos los niveles.

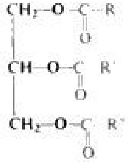
Se estudiarán las propiedades químicas de estos compuestos que se puede observar en un tubo de ensayos, puesto que ellas deben estar detrás de las reacciones que sufren en organismos vivos. Al proceder así, reforzaremos nuestros conocimientos de la química orgánica básica por aplicación de ella a estas sustancias más complejas. Finalmente estudiaremos, muy someramente, algunos procesos bioquímicos, sólo para vislumbrar algo del modo en que la estructura molecular determina el comportamiento biológico.

37.2 Ocurrencia y composición de las grasas

Los bioquímicos consideran conveniente definir un conjunto de biomoléculas, los *lípidos*, como sustancias que, siendo insolubles en agua, pueden ser extraídas de las células con disolventes orgánicos de polaridad baja, como éter y cloroformo. Esta definición es una especie de canasta, ya que los lípidos comprenden sustancias de muchas clases: esteroides (Sec. 17.18), por ejemplo, y terpenos (Sec. 10.31). De estos lípidos sólo se estudiarán las *grasas* y ciertos compuestos íntimamente relacionados. Estos no son los únicos lípidos importantes —en realidad, parece que todo compuesto de un organismo tiene un papel importante, aunque sea tan sólo en forma de un producto de desecho inevitable del metabolismo—, pero son los más abundantes.

Las grasas son los constituyentes principales de las células almacenadoras de éstas en animales y plantas, y constituyen una de las reservas alimenticias importantes del organismo. Se pueden extraer estas grasas animales y vegetales (las grasas líquidas suelen describirse como *aceites*), obteniéndose así sustancias como aceite de maíz, de coco, de semilla de algodón, de palma; sebo, grasa de tocino y mantequilla.

Desde un punto de vista químico, las grasas son ésteres carboxílicos derivados de un solo alcohol, el glicerol, $HOCH_2CHOHCH_2OH$, y se conocen como *glicéridos*. Más específicamente, se trata de *triacilgliceroles*. La tabla 37.1 indica que cada grasa se compone de glicéridos derivados de muchos ácidos carboxílicos diferentes. Las proporciones de los diversos ácidos varían de unas grasas a otras: cada una de ellas tiene su composición característica, que no difiere mucho de una muestra a otra.



Un triacilglicerol
(Un glicérido)

Con sólo unas pocas excepciones, los ácidos grasos son compuestos de cadena recta de tres a dieciocho carbonos; salvo para los compuestos C_3 y C_5, sólo se encuentran cantidades importantes de ácidos con número par de carbonos. En la sección 41.7 se verá que estos

números pares son el resultado natural de la biosíntesis de las grasas: las moléculas se construyen con dos átomos de carbono a la vez, mediante unidades acetato, en etapas que son muy similares a la síntesis malónica del laboratorio (Sec. 30.2).

Aparte de ácidos saturados, también hay ácidos no saturados con uno o más enlaces dobles por molécula, siendo los más importantes:

$$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH$$
Acido oleico
(isómero *cis*)

$$CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$$
Acido linoleico
(isómero *cis,cis*)

$$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$$
Acido linolénico
(isómero *cis,cis,cis*)

La configuración en estos dobles enlaces es casi invariablemente *cis*, en vez de *trans*, que es más estable.

La insaturación *con esta estereoquímica en particular* tiene un efecto aparentemente nimio, pero hoy día es de importancia biológica vital (Sec. 37.8): reduce el punto de fusión. En la fase sólida, las moléculas se acomodan lo mejor que pueden; cuanto mejor lo logran, tanto más fuertes son las fuerzas intermoleculares y tanto más elevado resulta el punto de fusión. Las cadenas de ácidos saturados están extendidas linealmente, evidentemente en

(c)

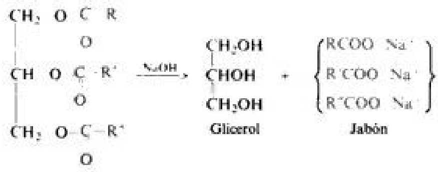
Fig. 37.1 Estructura molecular y propiedades físicas. Cadenas extendidas de ácidos grasos: (*a*) ácido hexadecanoico, (*b*) ácido *trans*-9-hexadecenoico, (*c*) ácido *cis*-9-hexadecenoico. El ácido saturado (*a*) y el *trans*-no saturado (*b*) forman una línea recta. El ácido *cis*-no saturado (*c*) forma un doblez en el doble enlace, por tanto no puede formar un retículo cristalino y como consecuencia tiene un punto de fusión menor.

zigzag, debido a los ángulos de enlace tetraédricos, por lo que encajan bien una en otra. Las cadenas *trans* no saturadas también pueden extenderse en forma similar, en conformaciones lineales que se parecen mucho a las saturadas (Fig. 37.1); las cadenas de ácidos *cis* no saturados, en cambio, presentan un *doblez* en la unión doble, por lo que el acomodo mutuo, y con cadenas saturadas, es bastante deficiente. El resultado neto es que la insaturación *cis* baja el punto de fusión de una grasa.

Aunque sintetizamos grasas en nuestros propios organismos, también nos alimentamos con grasas que han sido sintetizadas en plantas y otros animales: son éstas una de las tres clases principales de alimentos, siendo las otras dos los carbohidratos (Cap. 39) y las proteinas (Cap. 40). Se emplean grasas en grandes cantidades como materias primas para muchos procesos industriales, de los que se verán algunos antes de tratar otros con más detalle.

37.3 Hidrólisis de grasas. Jabón. Micelas

La manufactura del jabón es una de las síntesis químicas más antiguas. (Desde luego que no es, ni remotamente, tan antigua como la producción de alcohol etílico: el deseo de limpieza del hombre es mucho más moderno que sus ansias de intoxicación.) Cuando las tribus germánicas de la época de César hervían sebo de cabra con potasa que obtenían por lixiviación de las cenizas del fuego de leña, efectuaban la misma reacción química que la que realizan los fabricantes de jabón modernos a una escala enorme: la *hidrólisis de glicéridos*. La hidrólisis produce sales de ácidos carboxílicos y glicerol, $CH_2OHCHOHCH_2OH$.



Un glicérido
(Una grasa)

El jabón corriente actual es simplemente una mezcla de sales sódicas de ácidos grasos de cadenas largas. Es una mezcla, porque la grasa de la cual se obtiene lo es: para lavarnos las manos o la ropa, es igualmente buena una mezcla que una sola sal pura. El jabón puede variar en su composición y en el método de su procesamiento: si se hace de aceite de oliva, es *jabón de Castilla*; se le puede agregar alcohol para hacerlo transparente; se le puede batir con aire para que flote; se le pueden añadir perfumes, colorantes y germicidas; si es una sal potásica (en vez de sódica), es un *jabón blando*. Químicamente, sin embargo, es prácticamente siempre lo mismo y cumple igual su función.

Cabría pensar que estas sales son solubles en agua, y de hecho se pueden preparar las llamadas «soluciones de jabón». Sin embargo, no se trata de soluciones verdaderas en las que las moléculas de soluto se desplazan libre e independientemente, sino que se dispersa el jabón en grupos esféricos llamados **micelas**, cada una de las cuales puede contener centenares de

moléculas de jabón. Una molécula de jabón tiene un extremo polar, —COO^-Na^+, y otro no polar, la cadena larga con 12 a 18 carbonos. El primero es soluble en agua, y se dice que es *hidrófilo*. El segundo no lo es, por lo que se denomina *hidrófobo* (o *lipófilo*, Sec. 6.3); es evidentemente soluble en disolventes no polares. Este tipo de molécula se llama *anfipático*: tiene extremos polares y no polares y, además, es suficientemente grande como para que cada extremo tenga su propio comportamiento de solubilidad. En concordancia con la regla «sustancias similares son mutuamente solubles», los extremos no polares buscan un ambiente similar; en tal situación, el único ambiente no polar cercano son los extremos no polares de otras moléculas de jabón, por lo que se reúnen en el centro de la micela (Fig. 37.2). Los extremos polares se proyectan hacia afuera para penetrar en el disolvente polar, el agua. Los grupos carboxilato cargados negativamente envuelven la superficie de la micela, rodeada de una atmósfera iónica. La repulsión entre cargas similares mantiene dispersas a las micelas.

Fig. 37.2 Micela de jabón. Las cadenas alifáticas se «disuelven» mutuamente. Los grupos polares —COO^- se disuelven en el agua. Micelas de carga similar se repelen mutuamente.

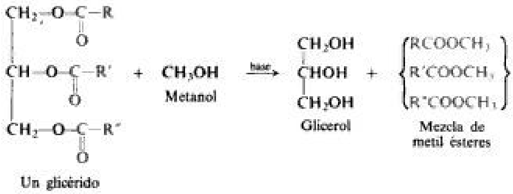
Pues bien, ¿cómo limpia el jabón? El problema del lavado es la grasa que compone y contiene la suciedad. El agua sola no es capaz de disolver estas sustancias hidrófobas; en contacto con el agua, las gotitas de aceite tienden a juntarse, de modo que se separa una capa acuosa y otra oleosa; la presencia del jabón cambia esta situación. Los extremos no polares de las moléculas de jabón se disuelven en las gotitas de aceite, mientras que los grupos carboxilato se proyectan hacia la capa acuosa que los rodea. La repulsión entre cargas iguales evita que las gotas de aceite se unan, con lo que se forma una emulsión estable de aceite y agua que puede separarse de la superficie que se está lavando. Se verá más adelante que esta propiedad de emulsionar y, por tanto, de limpiar, no se limita a las sales de ácidos carboxílicos, sino que también la comparten otras moléculas anfipáticas (Sec. 37.5).

Las aguas duras contienen sales de calcio y magnesio que reaccionan con jabón para formar carboxilatos de calcio y magnesio insolubles (el «anillo» de la bañera).

37.4 Grasas como fuentes de ácidos y alcoholes puros

El tratamiento de jabones sódicos con ácido mineral (o la hidrólisis de grasas en condiciones ácidas) libera una mezcla de estos ácidos carboxílicos. En los últimos años se ha desarrollado la destilación fraccionada comercial de estas mezclas para suministrar ácidos carboxílicos individuales de una pureza superior al 90 %.

A veces, las grasas se convierten en ésteres metílicos de ácidos carboxílicos por transesterificación; se hacen reaccionar los glicéridos con metanol en presencia de un catalizador básico o ácido. La mezcla de metil ésteres puede separarse por destilación



fraccionada en ésteres individuales que luego pueden hidrolizarse para obtener así ácidos carboxílicos de pureza elevada. Las grasas son así una fuente de ácidos de cadena recta con un número par de carbonos que va de seis a dieciocho.

Alternativamente, pueden reducirse catalíticamente estos ésteres metílicos, tanto puros como en mezclas, con lo que se obtienen alcoholes primarios de cadena recta con número par de carbonos que pueden transformarse en una multitud de compuestos (como en el Problema 23.10, Sec. 23.18). Las grasas proporcionan así unidades de cadenas rectas largas para emplearlas en síntesis orgánicas.

37.5 Detergentes

De los alcoholes primarios de cadena recta obtenidos de las grasas (o de otras maneras, Sección 36.6), se emplean los miembros C_8 y C_{10} en la producción de ésteres de elevado punto de ebullición; éstos se emplean como *plastificantes* (ftalato de octilo, por ejemplo). Los alcoholes C_{12} a C_{18} se utilizan en cantidades enormes en la manufactura de detergentes (agentes limpiadores).

Aunque los detergentes sintéticos varían considerablemente en cuanto a estructura, todas sus moléculas tienen una característica común que comparten con el jabón ordinario: son anfipáticas y tienen una cadena saturada no polar muy larga, soluble en aceites, y un extremo polar soluble en agua. Los alcoholes C_{12} a C_{18} se convierten en sales de los ácidos alquilsulfúricos. Por ejemplo:

$$\underset{\text{Alcohol laurílico}}{n\text{-}C_{11}H_{23}CH_2OH} \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{\text{Acido laurilsulfúrico}}{n\text{-}C_{11}H_{23}CH_2OSO_3H} \xrightarrow{NaOH} \underset{\text{Laurilsulfato de sodio}}{n\text{-}C_{11}H_{23}CH_2OSO_3^-Na^+}$$

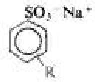
En éstos, la cadena larga corresponde al extremo no polar, y el polar, al grupo $—OSO_3^-Na^+$.

El tratamiento de alcoholes con óxido de etileno (Sec. 19.14) da origen a detergentes no iónicos:



Los puentes de hidrógeno en los numerosos oxígenos confieren al extremo poliéter solubilidad en agua. Como alternativa, pueden convertirse estos etoxilatos en sulfatos, usándolos en forma de sales sódicas.

Los detergentes que probablemente se emplean más son sales sódicas de ácidos alquilbencenosulfónicos. Se enlaza un grupo alquilo de cadena larga a un anillo bencénico por medio de un catalizador de Friedel-Crafts, un halogenuro de alquilo, alqueno o un alcohol. El detergente resulta de una sulfonación seguida de una neutralización.



Para la síntesis de estos alquilbencenosulfonatos se solía utilizar polipropileno, pero la muy ramificada cadena lateral resultante obstruye la degradación biológica rápida de los detergentes residuales en alcantarillas y fosas sépticas. En algunos países se han reemplazado, desde 1965, estos detergentes «duros» por «blandos» (biodegradables): sulfatos de alquilo, etoxilatos y los sulfatos correspondientes, y alquilbencenosulfonatos con el grupo fenilo unido aleatoriamente a las diversas posiciones secundarias de una cadena recta larga (en el intervalo C_{12}-C_{18}). (Véase Cap. 15, Problema 15.) Las cadenas laterales de estos alquilbencenosulfonatos «lineales» se derivan de 1-alquenos de cadena recta (Sec. 36.6), o de alcanos rectos clorados que se separan del queroseno (mediante filtros moleculares).

Estos detergentes actúan de manera esencialmente igual a los jabones. Se utilizan porque presentan ciertas ventajas; por ejemplo, sulfatos y sulfonatos mantienen su eficiencia en aguas duras, pues las sales cálcicas y magnéticas correspondientes son solubles. Siendo sales de ácidos fuertes, dan soluciones neutras, mientras que los jabones las dan ligeramente alcalinas, por ser sales de ácidos débiles (Sec. 23.10).

37.6 Grasas no saturadas. Endurecimiento de aceites. Aceites secantes

Se ha visto que las grasas contienen glicéridos de ácidos carboxílicos no saturados en proporciones variables. También se ha visto que, a igualdad de otras condiciones, la insaturación de una grasa tiende a rebajar su punto de fusión, con lo que tiende a convertirla en un líquido a temperatura ambiente. La costumbre, establecida desde hace ya mucho tiempo en Estados Unidos de utilizar manteca y mantequilla para cocinar, ha creado un prejuicio contra el uso de aceites, más baratos e igualmente nutritivos. La hidrogenación de algunos de los dobles enlaces de aceites baratos, tales como el de semilla de algodón, de maíz y de soja, convierte estos líquidos en sólidos de consistencia comparable a la de la manteca o mantequilla. Este *endurecimiento* de aceites es la base de una industria importante que produce grasas para cocinar y oleomargarina. La hidrogenación de los enlaces dobles carbono-carbono sucede en condiciones tan suaves (catalizador de Ni, 175-190 °C, 1.3-2.7 atm) que no hay hidrogenólisis de la unión éster.

La hidrogenación no sólo cambia las propiedades físicas de una grasa, sino también, lo que es más importante, las químicas: una grasa hidrogenada es menos propensa a ponerse *rancia* que una no hidrogenada. La rancidez se debe a la presencia de ácidos y aldehídos

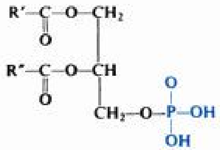
volátiles de mal olor, sustancias que resultan (al menos en parte) del ataque por el oxígeno a posiciones alílicas reactivas en las moléculas de la grasa; es probable que la hidrogenación retarde el desarrollo de la rancidez, reduciendo el número de dobles enlaces y, por tanto, el número de posiciones alílicas.

(En presencia de catalizadores de hidrogenación, los compuestos no saturados no sólo se hidrogenan, sino que también se isomerizan, con desplazamiento de dobles enlaces o transformaciones estereoquímicas, lo que también afecta a las propiedades físicas y químicas.)

Los aceites de linaza y de tung son de especial importancia debido a su alto contenido en glicéridos derivados de ácidos con dos o tres dobles enlaces. Se conocen como **aceites secantes** y son constituyentes importantes de pinturas y barnices. El «secado» de una pintura no sólo comprende la evaporación de un disolvente (trementina y otros), sino también una reacción química en la que se forma una película orgánica resistente. Aparte del color de los pigmentos incorporados, el principal objeto de una pintura es la protección de una superficie. La película se forma por polimerización de los aceites no saturados por acción del oxígeno. El proceso de polimerización y la estructura del polímero son enormemente complejos y no se conocen bien. Parece que el proceso comprende, en parte, un ataque a los hidrógenos alílicos reactivos por medio de radicales libres, una polimerización por radicales libres en cadena similar a la descrita anteriormente (Secs. 8.21 y 36.6), y formación de enlaces cruzados con oxígeno, similar a la formación con azufre del caucho vulcanizado (Sec. 10.30).

37.7 Fosfoglicéridos. Esteres fosfóricos

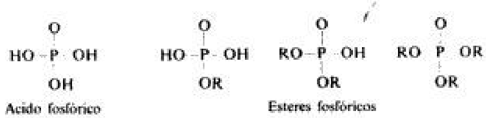
Hasta aquí sólo se han descrito glicéridos, cuyos tres ésteres son grupos acilo, es decir, triacilgliceroles. También hay lípidos de otro tipo, los fosfoglicéridos, con sólo dos grupos acilo y, en lugar de un tercero, un grupo *fosfato*. La estructura matriz es *fosfato de diacilglicerol* o *ácido fosfatídico*.



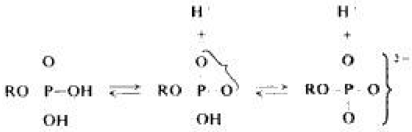
Acido fosfatídico
(Un fosfoglicérido)

En consecuencia, los fosfoglicéridos no sólo son ésteres carboxílicos, sino también ésteres fosfóricos. ¿Cómo son estos ésteres fosfóricos? Es conveniente estudiar algo de ellos, puesto que se encontrarán una y otra vez: los fosfolípidos constituyen las membranas celulares (Sec. 37.8); el trifosfato de adenosina se halla en el centro del sistema energético de los organismos, y tiene como función convertir una multitud de otros compuestos en ésteres fosfóricos (Sec. 41.3); los ácidos nucleicos que controlan la herencia son poliésteres del ácido fosfórico.

Para comenzar, hay varios tipos de fosfatos. El ácido fosfórico contiene tres grupos hidroxilo, por lo que puede generar ésteres por reemplazo de uno, dos o tres de ellos por grupos alcoxilo. El ácido fosfórico es muy ácido, como también lo son los ésteres mono y



dialquílicos; en solución acuosa tienden a existir como aniones, donde el grado de ionización exacto depende, por supuesto, de la acidez del medio, por ejemplo:

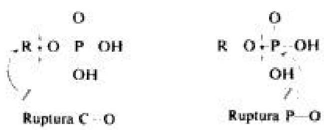


Los fosfatos son hidrolizables, como otros ésteres, para regenerar el ácido y el alcohol originales. La acidez del —OH del fósforo tiene aquí varios efectos. En primer lugar, puede haber presentes muchas especies en la solución de la hidrólisis, puesto que los ésteres fosfóricos ácidos se pueden ionizar. Un monoalquiléster, por ejemplo, podría existir como dianión, monoanión, éster neutro y protonado. Uno o todos ellos se pueden hidrolizar; en realidad, la situación no es tan compleja. Para una solución determinada es posible calcular la fracción de éster en cada una de sus formas mediante las constantes de disociación. La dependencia de la velocidad de hidrólisis de la acidez de la solución indica a menudo la especie que es el reactivo principal.

Recuérdese que el ataque sucede generalmente en el carbono carbonílico de los ésteres carboxílicos, mientras que en los sulfonados tiene lugar en el carbono alquílico, de lo que resulta que el punto de degradación es diferente. El comportamiento hidrolítico de los



fosfatos es intermediario entre carboxilatos y sulfonatos. Puede producirse la ruptura en ambas posiciones, dependiendo de la naturaleza del grupo alcohólico.

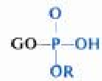


Nuevamente interviene aquí la acidez de los ácidos fosfóricos. Es difícil la ruptura del enlace alquilo-oxígeno, porque el anión carboxilato es fuertemente básico y, por tanto, un mal grupo saliente: tal ruptura se ve favorecida en los sulfonatos, porque el anión sulfonato,

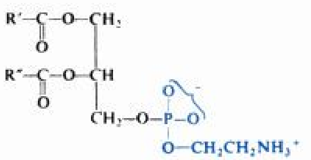
débilmente básico, es un saliente muy bueno. El ácido fosfórico es de acidez intermediaria entre los ácidos carboxílico y sulfónico, de lo que resulta que el anión fosfato es un grupo saliente superior al carboxilato, pero inferior al sulfonato. El fósforo está unido a cuatro grupos en estos ésteres, pero puede aceptar más, como lo demuestran los compuestos pentacovalentes estables como el PCl_5, de modo que el ataque nucleofílico al fósforo compite con el ataque al carbono alquílico.

Los ésteres fosfóricos se degradan a ácido fosfórico con facilidad en soluciones ácidas; sin embargo, en solución alcalina sólo se hidrolizan los trialquilfosfatos, $(RO)_3PO$, saliendo únicamente un grupo alcoxi. Los mono y dialquilésteres, $ROPO(OH)_2$ y $(RO)_2PO(OH)$, son inertes al álcali, incluso al cabo de un tratamiento prolongado. Esto parece un comportamiento extraordinario, pero tiene una explicación perfectamente racional. Los ésteres mono y dialquílicos contienen grupos —OH ácidos unidos al fósforo, que existen en forma aniónica en solución alcalina: la repulsión entre cargas iguales impide el ataque del ion hidróxido a estos aniones.

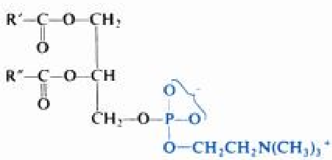
En la mayoría de los fosfolípidos, el fosfato es del tipo



donde G es el grupo glicerilo con sus dos carboxilatos, y R se deriva de algún otro alcohol, ROH, que la mayoría de las veces es *etanolamina*, $HOCH_2CH_2NH_2$, o *colina* $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3{}^+$. Puesto que el —OH restante del fósforo es muy ácido, el éster existe



Fosfatidil etanolamina
(Fosfoglicérido de colina)



Fosfatidil colina
(Fosfoglicérido de colina)

mayormente en forma iónica. Es más, dado que el alcohol ROH contiene normalmente un grupo amino, la unidad fosfato tiene cargas tanto positivas como negativas, de modo que el lípido es, en este extremo, un *ion dipolar*. Estos fosfatos generalmente se hidrolizan entre el fósforo y el oxígeno, PO-ǂ-R.

37.8 Fosfolípidos y membranas celulares

Ya se ha dicho que las grasas se encuentran en células de almacenamiento de plantas y animales. Su función se basa en sus propiedades químicas: se consumen por oxidación, y ayudan así a proporcionar energía para los procesos vitales.

Los fosfolípidos, por otra parte, se hallan en las membranas de las células —de todas— y son un elemento estructural básico de los organismos vivos. Esta función vital depende claramente de sus propiedades físicas.

Las moléculas de fosfoglicéridos son anfipáticas, aspecto en el que difieren de las grasas, pero en el que se parecen a jabones y detergentes. Una vez más, la parte hidrófoba la forman largas cadenas de ácidos grasos. La parte hidrófila es el extremo dipolar iónico: el grupo fosfato sustituido, con sus cargas positivas y negativa. Como es de suponer, los fosfoglicéridos forman micelas en solución acuosa. En ciertas situaciones, sin embargo, en la interfase entre dos soluciones acuosas, por ejemplo, tienden a formar capas dobles: se alinean dos hileras de moléculas, parte posterior con parte posterior, con sus extremos polares proyectándose hacia el agua de las dos superficies de la capa doble (Fig. 37.3). Aunque se necesitan los grupos polares para mantener las moléculas en posición, el grueso de la capa doble está

Fig. 37.3 Una capa doble de fosfolípido. Las cadenas grasas hidrófobas se mantienen unidas por fuerzas de Van der Waals. Los extremos hidrófilos se disuelven en el agua.

formado por las cadenas de ácidos grasos. Por tanto, es posible disolver moléculas no polares en este tabique, constituido en su mayor parte por material hidrocarbonado y atravesarlo; en cambio, representa una barrera efectiva para moléculas polares y iones.

Se cree que los fosfoglicéridos se hallan en las membranas celulares en forma de capas dobles. Forman paredes que no sólo encierran la célula, sino que controlan muy selectivamente el paso de las diversas sustancias, hacia adentro y hacia afuera: nutrientes, productos de desecho, hormonas, etc., incluso desde una solución de concentración baja a otra de concentración elevada. Muchas de estas sustancias que entran y salen de las células son moléculas fuertemente polares, como hidratos de carbono y aminoácidos, o iones como sodio y potasio. ¿Cómo pueden atravesar estas moléculas las membranas celulares si no son capaces de pasar por las capas dobles? ¿Y cómo puede ser tan selectiva su permeabilidad?

La respuesta a ambas preguntas parece comprender las proteínas que también se encuentran en la membrana celular: metidas en la capa doble e incluso extendidas por toda ella. Las proteínas son amidas de cadena muy larga, como se verá en el capítulo 14; son polímeros de unos veinte aminoácidos diferentes. Las cadenas proteínicas pueden estar torcidas y enrolladas de varias maneras; la conformación favorecida para una proteína determinada depende de la secuencia precisa de aminoácidos a lo largo de su cadena.

Se ha sugerido que el transporte a través de membranas sucede de la manera siguiente. En la capa doble se disuelve una molécula proteínica, enrollada de modo que sus partes

hidrófobas se proyecten hacia afuera, pasando así a formar parte de la pared celular. Se acerca una molécula, un ion potasio por ejemplo. Si la proteína particular es la diseñada para manejar iones potasio, los acepta en su interior polar. Oculto en esta envoltura hidrófoba, el ion pasa ocultamente a través de la capa doble, siendo liberado de nuevo al otro lado.

Este mecanismo para el transporte iónico es exactamente el que se ha descrito antes para explicar la acción de antibióticos, como la Nonactina (Sec. 19.10). Aquí es necesario para la función celular normal y en el otro caso perturba el equilibrio iónico e interrumpe la función celular. En ambos casos se observa una relación *anfitrión-huésped* básicamente del mismo tipo que la de un éter corona y un catión: hay el mismo tipo de unión entre el anfitrión y el huésped, y la función es la misma: transportar un catión a un medio no polar.

Pues bien, si la proteína cumple con su misión transportadora, debe ser libre de moverse dentro de la membrana. Aunque las moléculas de la capa doble se encuentran necesariamente alineadas, no deben quedar encerradas en un retículo cristalino rígido, lo que sería el caso si todas las cadenas de ácidos grasos fuesen saturados. De hecho, algunas de las cadenas de fosfolípidos de la membrana no lo son, de modo que, debido a su estereoquímica *cis* y al doble enlace que la acompaña (Fig. 37.1), rompen el alineamiento lo suficiente como para que la membrana sea semilíquida a temperaturas fisiológicas.

Por esta exposición de uno de los procesos biológicos complejos, se puede vislumbrar cómo la comprensión de la biología descansa en conceptos químicos fundamentales: fuerzas de Van der Waals y enlaces ion-dipolo; polaridad y solubilidad; punto de fusión y forma molecular; configuración y conformación y, por último, la secuencia de átomos en cadenas moleculares.

PROBLEMAS

1. Se obtiene *ácido nervónico* por saponificación de cerebrósidos, que son lípidos de membranas de células cerebrales y nerviosas. Este ácido decolora velozmente al permanganato diluido y a la solución de Br_2/CCl_4. La hidrogenación en presencia de níquel da ácido tetracosanoico, $n\text{-}C_{23}H_{47}COOH$. La oxidación enérgica de ácido nervónico da un ácido con equivalente de neutralización 156 ± 3, y otro cuyo equivalente es 137 ± 2. ¿Cuál o cuáles estructuras son posibles para el ácido nervónico?

2. Cuando se calienta muy brevemente aceite de cacahuete con algo de metóxido de sodio, cambian dramáticamente sus propiedades: se hace tan viscoso que apenas fluye, a pesar de que por hidrólisis se obtiene la misma mezcla de ácidos grasos que con el aceite no tratado. ¿Qué es lo que probablemente sucedió?

3. Por oxidación con O_2 del oleato de metilo (9-*cis*-octadecenoato de metilo) se obtiene una mezcla de hidroperóxido de fórmula $C_{19}H_{36}O_4$, cuyos grupos —OOH no sólo aparecen unidos al C-8 y al C-11, sino también al C-9 y al C-10. ¿Cuál es la estructura probable de estos dos últimos peróxidos? ¿Cómo resultaron? Indíquense todos los pasos de un mecanismo posible para esta reacción.

4. Aunque de ordinario es muy difícil la hidrólisis alcalina de fosfatos monoalquílicos y monoarílicos, el $2{,}4\text{-}(NO_2)_2C_6H_3OPO_3H_2$, fosfato de 2,4-dinitrofenilo, reacciona con base acuosa, con ruptura del enlace fósforo-oxígeno. Sugiérase una explicación para esta reacción.

5. El *espermaceti* (una cera de la cabeza del cachalote) es similar a los hidrocarburos de elevado peso molecular en cuanto a sus propiedades físicas y a su inercia ante Br_2/CCl_4 y $KMnO_4$; el análisis cualitativo sólo da pruebas positivas para carbono e hidrógeno. Su espectro infrarrojo indica la presencia de un grupo éster, mientras que el análisis cuantitativo da la fórmula empírica $C_{16}H_{32}O$.

Se refluye por largo tiempo una solución de la cera con KOH en etanol. La titulación de una alícuota indica el consumo de un equivalente de base por cada 475 ± 10 gramos de cera. Se agrega agua y éter a la mezcla reaccionada enfriada y se separan las capas acuosa y etérea. La acidulación de la capa acuosa precipita un sólido A, p.f. 62-63 °C, equivalente de neutralización 260 ± 5. La evaporación de la capa etérea deja un sólido B, p.f. 48-49 °C. (a) ¿Cuál es una estructura probable para el espermaceti? (b) La reducción con $LiAlH_4$ tanto de espermaceti, como de A da B como único producto. ¿Confirma esto la estructura dada en (a)?

6. A medida que aumenta la acidez de la solución, crece la velocidad de la hidrólisis de fosfatos de monoalquilo, $ROPO(OH)_2$, desde cero para la solución alcalina, y *pasa por un máximo* en el punto en que la concentración del monoanión, $ROPO(OH)(O^-)$, es máxima (acidez moderada, pH alrededor de 4). La ruptura es en el enlace fósforo-oxígeno.

(a) ¿Puede sugerirse un mecanismo o mecanismos que pudieran justificar la mayor reactividad de esta especie, en comparación tanto con el dianión, $ROPO(O^-)_2$, como con el éster neutro?

(b) La velocidad aumenta nuevamente cuando la acidez es aún mayor, y continúa creciendo. ¿A qué se debe ahora la gran reactividad?

7. A partir de la síntesis siguiente, indíquese la estructura del *ácido vacénico*.

cloruro de *n*-hexilo + acetiluro de sodio ⟶ C (C_8H_{14})
C + Na, NH_3; luego I $(CH_2)_9Cl$ ⟶ D ($C_{17}H_{31}Cl$)
D + KCN ⟶ E ($C_{18}H_{31}N$)
E + OH^-, calor; luego H^+ ⟶ F ($C_{18}H_{32}O_2$)
F + H_2, Pd ⟶ *ácido vacénico* ($C_{18}H_{34}O_2$)

8. Se obtiene *ácido corinomicolénico* de los lípidos de *Corynebacterium diphtherium*. Su estructura fue confirmada por la síntesis siguiente.

n$C_{13}H_{27}CH_2Br$ + éster sodiomalónico ⟶ G ($C_{21}H_{40}O_4$)
G + exactamente 1 mol alc. KOH ⟶ H ($C_{19}H_{36}O_4$)
H + dihidropirano (Problema 16, Cap. 24) ⟶ I ($C_{24}H_{44}O_5$)
ácidos *cis*-9-hexadecenoico + $SOCl_2$ ⟶ J ($C_{16}H_{29}OCl$)
I + Na, luego J ⟶ K ($C_{40}H_{72}O_6$)
K + ácido diluido ⟶ L ($C_{35}H_{64}O_5$)
L + $NaBH_4$ ⟶ M ($C_{34}H_{66}O_5$)
M + OH^-, calor; luego H^+ ⟶ ácido (±)-corinomicolénico ($C_{32}H_{62}O_3$)

¿Cuál es la estructura del ácido corinomicolénico?

9. Se obtiene *ácido tuberculoesteárico* por saponificación de la cápsula grasa del bacilo de la tuberculosis. Se estableció su estructura mediante la síntesis siguiente.

2-decanol + PBr_3 ⟶ N ($C_{10}H_{21}Br$)
N + éster sodiomalónico; luego OH^-, calor; luego H^+; luego calor ⟶ O ($C_{12}H_{24}O_2$)
O + $SOCl_2$ ⟶ P $\xrightarrow{C_2H_5OH}$ Q ($C_{14}H_{28}O_2$)
Q + $LiAlH_4$ ⟶ R ($C_{12}H_{26}O$) $\xrightarrow{PBr_3}$ S ($C_{12}H_{25}Br$)
S + Mg; $CdCl_2$; luego $C_2H_5OOC(CH_2)_5COCl$ ⟶ T ($C_{21}H_{40}O_3$), una cetona (compárese Sección 21.6)
T + Zn, HCl ⟶ U ($C_{21}H_{42}O_2$)
U + OH^-, calor; luego H^+ ⟶ ácido tuberculoesteárico ($C_{19}H_{38}O_2$)

¿Cuál es la estructura del ácido tuberculoesteárico?

10. Aparte del ácido tuberculoesteárico (problema anterior), la cápsula del bacilo de la tuberculosis también da *ácido C_{27}-ftienoico* que, al ser inyectado en animales, origina las lesiones típicas de la tuberculosis. Con los antecedentes siguientes, asígnese una estructura a este ácido.

ácido C_{27}-ftienoico ($C_{27}H_{52}O_2$) + O_3; luego Zn, H_2O ⟶ $CH_3COCOOH$
ácido C_{27}-ftienoico + $KMnO_4$ ⟶ ácido V ($C_{24}H_{48}O_2$)
éster metílico de V + $2C_6H_5MgBr$, luego H_2O ⟶ W ($C_{36}H_{58}O$)
W + H^+, calor ⟶ X ($C_{36}H_{56}$)
X + CrO_3 ⟶ $(C_6H_5)_2CO$ + cetona Y ($C_{23}H_{46}O$)
Y + I_2, NaOH ⟶ CHI_3
V + Br_2, P ⟶ Z $\xrightarrow{\text{KOH alc.}}$ ácido AA ($C_{24}H_{46}O_2$)
AA + $KMnO_4$ ⟶ entre otras sustancias, BB ($C_{20}H_{40}O$)
Se comprobó que el compuesto BB es idéntico a una muestra de $CH_3(CH_2)_{17}COCH_3$.

Advertencia: $KMnO_4$ es un reactivo vigoroso y no toda la degradación se realiza en el doble enlace. Compárese el número de carbonos en AA y BB.

11. Asígnense estructuras posibles a los ácidos grasos CC y DD isómeros, de fórmula $C_{17}H_{35}COOH$, a partir de los espectros RMN siguientes.

Isómero CC
a triplete, δ 0.8, 3H
b banda ancha, δ 1.35, 30H
c triplete, δ 2.3, 2H
d singulete, δ 12.0, 1H

Isómero DD
a triplete, δ 0.8, 3H
b doblete, δ 1.15, 3H
c banda ancha, δ 1.35, 28H
d multiplete, δ 2.2, 1H
e singulete, δ 12.05, 1H

12. Las *hormonas juveniles* participan en el delicado equilibrio de la actividad hormonal que controla el desarrollo de insectos. Si se aplican artificialmente, impiden la maduración, por lo que proporcionan un método muy específico para el control de la población de insectos.

La estructura de la hormona juvenil de la polilla *Hyalophora cecropia* fue confirmada mediante la síntesis siguiente. [En cada etapa en la que se obtenían isómeros geométricos, se separaban y se seleccionaba el deseado, (*Z*) o (*E*), a partir de su espectro RMN.]

2-butanona + $[(CH_3O)_2P(O)CHCOOCH_3]^-Na^+$ (Véase Sec. 30.2) ⟶ [EE ($C_9H_{18}O_6PNa$)]
[EE] ⟶ $(CH_3)_2PO_4^-$ + FF ((Z)-$C_7H_{12}O_2$) (Véase Sec. 25.10).
FF + $LiAlH_4$ ⟶ GG ($C_6H_{12}O$) $\xrightarrow{PBr_3}$ HH ($C_6H_{11}Br$)
HH + $[CH_3CH_2COCHCOOC_2H_5]^-Na^+$ ⟶ II ($C_{13}H_{22}O_3$)
II + OH^-, calor; luego H^+; luego calor ⟶ JJ ($C_{10}H_{18}O$)
JJ + $[(CH_3O)_2P(O)CHCOOCH_3]^-Na^+$ ⟶ [KK] ⟶ LL ((*E*)-$C_{13}H_{22}O_2$)
LL + $LiAlH_4$ ⟶ MM $\xrightarrow{PBr_3}$ NN ($C_{12}H_{21}Br$)
NN + éster sodioacetoacético ⟶ OO ($C_{18}H_{30}O_3$)
OO + OH^-, calor; luego H^+; luego calor ⟶ PP ($C_{15}H_{26}O$)
PP + $[(CH_3O)_2P(O)CHCOOCH_3]^-Na^+$ ⟶ [QQ] ⟶ RR ((*E*)-$C_{18}H_{30}O_2$)
RR + *m*-$ClC_6H_4CO_2OH$ ⟶ SS ($C_{18}H_{30}O_3$ *racémico*)

SS era una mezcla de isómeros posicionales que correspondían al ataque del ácido perbenzoico en varios enlaces dobles de RR, de los que uno resultó ser idéntico, en propiedades físicas y biológicas, a la hormona juvenil natural (una modificación *racémica*). Este isómero fue el único que resultó introducido primero en la molécula por la reacción en el doble enlace.

¿Cuál es la estructura de la hormona juvenil de *Hyalophora cecropia*? Explíquese por qué la síntesis genera una modificación racémica.

38

Carbohidratos I. Monosacáridos

38.1 Introducción

En las hojas de un vegetal se combinan los compuestos sencillos dióxido de carbono y agua para formar el azúcar **(+)-glucosa**. Este proceso, conocido como *fotosíntesis*, necesita la catálisis por la materia colorante verde *clorofila* y requiere energía en forma de luz. Luego, se pueden combinar miles de moléculas de (+)-glucosa para generar las moléculas mucho más grandes de **celulosa**, la que representa el material de soporte de la planta. También se combinan moléculas de glucosa de forma ligeramente diferente para formar las grandes moléculas de **almidón** que se almacenan en las semillas, donde sirve de alimento para el desarrollo de un vegetal nuevo.

Al ser digerido el almidón por algún animal —algunos también se alimentan de celulosa—, es degradado hasta la liberación de las unidades de (+)-glucosa originales, que pueden ser conducidas hasta el hígado por el riego sanguíneo, donde se recombinan a **glicógeno**, o almidón animal; cuando surge la necesidad, puede ser degradado nuevamente este último hasta (+)-glucosa, que llega a los tejidos por el riego sanguíneo, donde se oxida finalmente a dióxido de carbono y agua, liberando así la energía proporcionada originalmente por la luz solar. Parte de la (+)-glucosa es transformada en grasas y parte reacciona con compuestos nitrogenados para generar aminoácidos, que, a su vez, se combinan para dar origen a proteínas, que son una parte importante del cuerpo animal.

(+)-Glucosa, celulosa, almidón y glicógeno pertenecen a una clase de compuestos orgánicos conocidos como **carbohidratos**, los cuales constituyen, en último término, la fuente de la mayoría de nuestros alimentos: comemos granos que contienen almidón o bien los empleamos para engordar animales, que se convierten en carne y grasa que consumimos también. Nos vestimos con celulosa en forma de algodón y lino, rayón y acetato de celulosa. Construimos casas y muebles con celulosa en forma de madera, de modo que los carbohidratos cubren literalmente todas las necesidades de la vida: pan, techo y abrigo.

Dejando de lado las necesidades básicas, nuestra civilización actual depende en grado sorprendente de la celulosa, particularmente *papel*: los libros y periódicos que leemos, las cartas que escribimos, las cuentas que pagamos y la moneda y los cheques con que las cancelamos; licencias para matrimonios y conductores, certificados de nacimiento, hipotecas; papel en forma de bolsas y cajas, en hojas y rollos.

El estudio de los carbohidratos es uno de los campos más apasionantes de la química orgánica, y abarca desde el problema tremendamente complejo de la comprensión del proceso de la fotosíntesis, hasta el problema igualmente difícil de descifrar las enmarañadas etapas de la reconversión de (+)-glucosa en dióxido de carbono y agua, que es catalizada por enzimas. Entre estos dos problemas bioquímicos se encuentran otros más tradicionales del químico orgánico: la determinación de la estructura y propiedades de los carbohidratos, y el estudio de su conversión en otros compuestos orgánicos.

En este libro estudiaremos algo de las propiedades químicas fundamentales de los carbohidratos, que son básicas para cualquier estudio más profundo de estas sustancias.

38.2 Definición y clasificación

Carbohidratos son polihidroxialdehidos, polihidroxicetonas o compuestos que, por hidrólisis, se convierten en aquéllos. Un carbohidrato que no es hidrolizable a compuestos más simples se denomina **monosacárido**. Un carbohidrato que por hidrólisis da dos moléculas de monosacárido por hidrólisis se conoce como **polisacárido**.

Un monosacárido se puede clasificar aún más: si contiene un grupo aldehido, es una **aldosa**; si contiene una función cetona, es una **cetosa**. Según el número de átomos de carbono que contenga, el monosacárido se conoce como **triosa, tetrosa, pentosa, hexosa**, y así sucesivamente. Una **aldohexosa**, por ejemplo, es un monosacárido de seis carbonos con una función aldehido, mientras que una **cetopentosa** es un monosacárido de cinco carbonos con un grupo cetónico. La mayoría de los monosacáridos naturales son pentosas o hexosas.

Los carbohidratos que reducen los reactivos de Fehling (o Benedict) o Tollens (Sección 38.6), se conocen como **azúcares reductores**. Todos los monosacáridos, sean aldosas o cetosas, son azúcares reductores, como lo son también la mayoría de los disacáridos, siendo una excepción importante la sacarosa (azúcar común de mesa), que no es reductora.

38.3 (+)-Glucosa: una aldohexosa

Debido a que **(+)-glucosa** es la unidad constituyente del almidón, de la celulosa y del glicógeno, y por su función especial en procesos biológicos es, con mucha diferencia, el monosacárido más abundante —es probable que en la naturaleza haya más unidades (+)-glucosa que de cualquier otro grupo orgánico— y es también el monosacárido más importante.

Casi todo lo que se necesita saber acerca de monosacáridos se puede aprender del estudio de este compuesto, e incluso del estudio de un solo aspecto: su estructura y la manera de establecerla. Al aprender algo con respecto a su estructura, se adquieren al mismo tiempo conocimientos sobre las propiedades de la (+)-glucosa, puesto que teniendo en cuenta las propiedades fue posible deducir su estructura. (+)-Glucosa es un monosacárido típico, de

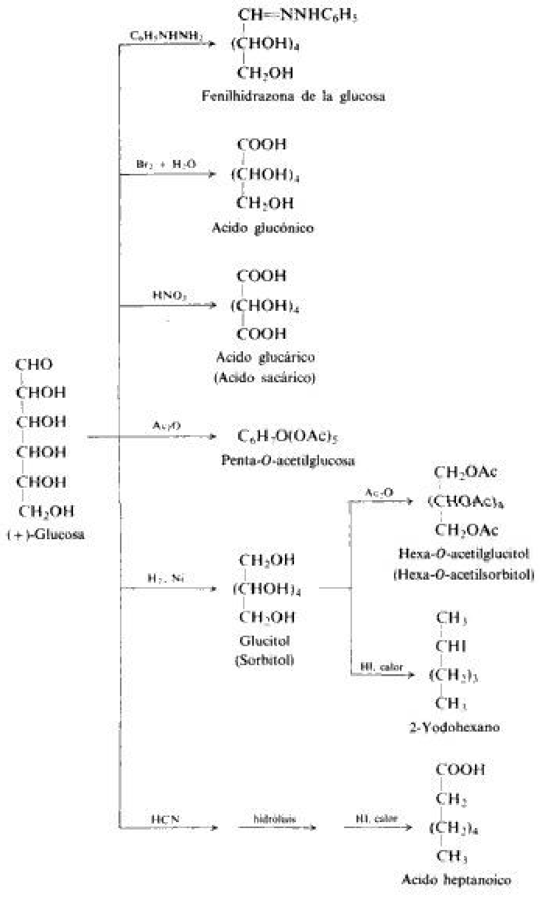


Fig. 38.1 (+)-Glucosa como una aldohexosa.

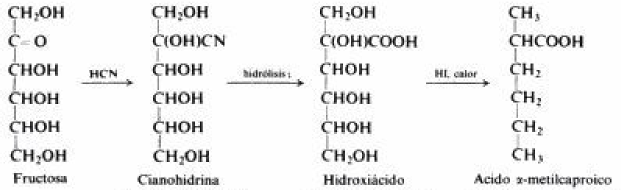
modo que al comprender su estructura y propiedades también se aprenderá mucho sobre las estructuras y propiedades de otros miembros de esta familia.

(+)-Glucosa tiene la fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$, como lo demuestra el análisis elemental y la determinación del peso molecular. La figura 38.1 resume otras pruebas para su estructura: pruebas que concuerdan con la idea de que (+)-glucosa es un aldehido pentahidroxilado, de seis carbonos y cadena recta. Sin embargo, esto sólo es el comienzo. Como se verá, son 16 las aldohexosas posibles, todas estereoisómeras entre sí, y se quiere saber cuál de ellas corresponde a la (+)-glucosa. Aparte de esto, está el hecho de que (+)-glucosa existe en formas *alfa* y *beta*, lo que indica que aún hay más posibilidades estereoquímicas, que no se pueden indicar por medio del esquema de un simple pentahidroxi aldehido. Finalmente, hay que precisar la conformación en la que el compuesto existe predominantemente. Todo esto representa la estructura de la (+)-glucosa y, una vez establecida, estaremos en condiciones de apreciar las características que hacen que su molécula sea tan especial.

38.4 (−)-Fructosa: una 2-cetohexosa

La cetosa más importante es **(−)-fructosa**: se encuentra muy distribuida en las frutas, y en el disacárido *sacarosa* (azúcar ordinaria de mesa), en combinación con glucosa.

La secuencia siguiente demuestra que (−)-fructosa es una cetona y no un aldehido, e indica también la posición del grupo carbonilo en la cadena:



Fructosa — Cianohidrina (dos diastereómeros) — Hidroxiácido (dos diastereómeros) — Acido α-metilcaproico (modificación racémica)

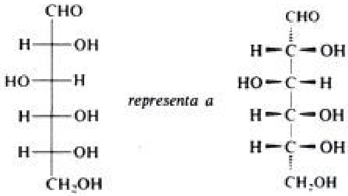
Por tanto, la fructosa es una 2-cetohexosa.

38.5 Estereoisómeros de la (+)-glucosa. Nomenclatura de los derivados de una aldosa

Si se examina la fórmula trazada para la glucosa, se observa que contiene cuatro centros quirales (marcados con asteriscos):



Cada uno de los estereoisómeros posibles se presenta corrientemente por medio de una fórmula de «cruz», como en I, por ejemplo. Como ocurre siempre con fórmulas de este tipo,



I

se entiende que las líneas *horizontales* representan enlaces *perpendiculares al papel*, mientras que las *verticales* representan enlaces que *se alejan en la* dirección opuesta. (Véase Fig. 38.2.)

La desigualdad de los dos extremos de la molécula de la aldohexosa no permite la existencia de compuestos *meso* (Sec. 4.18), por lo que cabe suponer la existencia de 2^4 ó 16 estereoisómeros, ocho pares de enantiómeros. Actualmente se conocen estas 16 posibilidades, por haber sido sintetizadas en laboratorio o porque se han aislado de fuentes naturales; sólo tres de ellas son abundantes: (+)-glucosa, (+)-manosa y (+)-galactosa.

Sólo uno de estos 16 isómeros corresponde a (+)-glucosa, el monosacárido más abundante. Un segundo isómero es (−)-glucosa, el enantiómero del compuesto natural. Los otros 14 isómeros son distereoisómeros de la (+)-glucosa y reciben nombres propios, como *manosa, galactosa, gulosa*, etc., por ejemplo. Estas aldohexosas dan el mismo conjunto de reacciones descritas para la glucosa, lo que era de esperar. Aunque estas reacciones proceden

(*a*)

(*b*) (*c*)

Fig. 38.2 Significado de las fórmulas de «cruz» en los carbohidratos. (Para simplificarlo, las esferas azules representan tanto grupos hidroxilo como el oxígeno del aldehído.)

Sólo los modelos moleculares pueden mostrar lo que realmente se entiende por fórmulas como I. Es difícil construir un modelo correcto de uno de estos estereoisómeros, a menos que se sigan reglas que fueron formuladas, por primera vez, por el gran químico de los carbohidratos, Emil Fischer:

(1) Constrúyase una cadena de átomos de carbono que tenga un grupo —CHO en un extremo y un $—CH_2OH$ en el otro. (2) Con una mano, sujétese el grupo —CHO (*a*) y déjese colgando libremente el resto de la cadena. (3) Con la otra mano, tómese el grupo $—CH_2OH$ del extremo inferior y acérquese ***por detrás*** de la cadena hasta que toque el grupo —CHO. (4) Ahora una mano puede sujetar firmemente ambos grupos (*b*), y el resto de la cadena formará un anillo bastante rígido que se proyecta ***hacia el lector***. (Este es el objetivo de toda la operación hasta este instante: impartir rigidez a una cadena normalmente flexible.) Por medio de este procedimiento se tiene el —CHO sobre el $—CH_4H$, como en la fórmula I, y ambos grupos *se alejan del lector*. (5) Finalmente, siempre manteniendo el anillo como se ha descrito, obsérvense uno por uno y coloque —OH o —H a la derecha o a la izquierda, tal como aparece en la fórmula de «cruz» (*c*). En cada caso, estos grupos se dirigirán *hacia el lector*.

a una velocidad diferente en cada caso y dan compuestos individuales distintos, puesto que se trata de diastereómeros, su química debe ser esencialmente la misma.

Los productos que se obtienen con estas otras aldohexosas generalmente reciben nombres que corresponden a los productos obtenidos con glucosa, principio que se ilustra en la tabla 38.1 para la aldohexosa (+)-manosa, que se encuentra en muchas plantas (su nombre deriva de la palabra bíblica *manna*).

Tabla 38.1 NOMBRES DE DERIVADOS DE ALDOSAS

Tipo de compuesto	Nombre tipo	Ejemplos de nombres específicos	
Monosacárido $HOCH_2(CHOH)_nCHO$	Aldosa	*Glucosa*	*Manosa*
Acido monocarboxílico $HOCH_2(CHOH)_nCOOH$	Acido aldónico	*Acido glucónico*	*Acido manónico*
Acido dicarboxílico $HOOC(CHOH)_nCOOH$	Acido aldárico	*Acido glucárico* (*Acido sacárico*)	*Acido manárico* (*Acido manosacárico*)
Polihidroxialcohol $HOCH_2(CHOH)_nCH_2OH$	Alditol	*Glucitol* (*Sorbitol*)	*Manitol*
Aldehido-ácido $HOOC(CHOH)_nCHO$	Acido urónico	*Acido glucurónico*	*Acido manurónico*

La fórmula estructural dibujada para representar la (+)-glucosa podría servir, de momento, para representar cualquiera de las 16 aldohexosas. Sólo una vez especificada la configuración en cada uno de los centros quirales, se tendrá la fórmula estructural que sólo es aplicable a la propia (+)-glucosa. Antes de poder estudiar la forma elegante en que se estableció la configuración de la (+)-glucosa, es necesario estudiar algo más sobre la química de los monosacáridos.

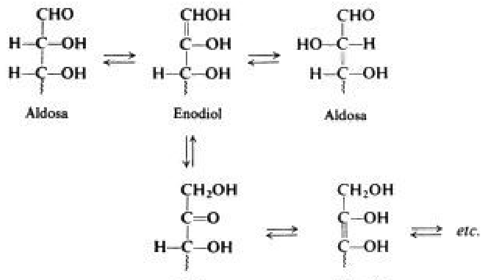
38.6 Oxidación. Efecto del álcali

Una aldosa puede oxidarse de cuatro modos diferentes, todos ellos importantes: (a) con los reactivos de Fehling o Tollens; (b) con agua de bromo; (c) con ácido nítrico, y (d) con ácido peryódico, HIO_4.

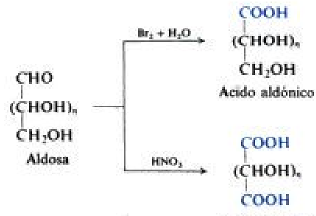
Las aldosas reducen al **reactivo de Tollens**, lo que corresponde al comportamiento de un aldehido. También reducen la **solución de Fehling**, que es una solución alcalina de ion complejo cúprico con ion tartrato (o la **solución de Benedict**, en la que el complejo cúprico es con el ion citrato); desaparece el color azul intenso de la solución, y precipita óxido cuproso rojo. Sin embargo, estas reacciones son menos útiles de lo que parece.

En primer lugar, no sirven para diferenciar aldosas de cetosas, ya que éstas reducen aquellos reactivos, comportamiento característico de α-hidroxicetonas.

En segundo lugar, no se puede emplear la oxidación con estos reactivos para la preparación de ácidos aldónicos (monocarboxílicos) con aldosas: ambos reactivos son alcalinos, y el tratamiento de azúcares con álcali puede ser la causa de una extensa isomerización e, incluso, degradación de la cadena. El álcali ejerce este efecto, al menos en parte, porque establece un equilibrio entre el monosacárido y una estructura de enodiol.



El **agua de bromo** oxida aldosas, pero no cetosas y, siendo un reactivo ácido, no produce isomerización de la molécula. Por eso, puede usarse para diferenciar aldosas de cetosas, y es el reactivo de elección para sintetizar el *ácido aldónico* (monocarboxílico) de una aldosa.



El tratamiento de una aldosa con el agente oxidante más enérgico **ácido nítrico** no sólo oxida al grupo —CHO, sino también al —CH_2OH, lo que lleva a la formación del *ácido aldárico* (dicarboxílico).

Al igual que otros compuestos que contienen dos o más grupos —OH u =O en carbonos adyacentes, también los carbohidratos sufren una degradación por oxidación con **ácido peryódico**, HIO_4 (Sec. 18.10). Esta reacción, introducida en 1928 por L. Malaprade (Universidad de Nancy, Francia), es una de las herramientas más útiles en la investigación moderna sobre la estructura de carbohidratos.

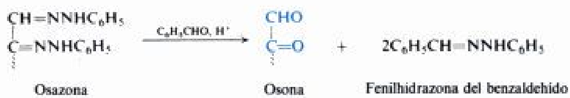
38.7 Formación de osazonas. Epímeros

Como aldehídos que son, las aldosas reaccionan con fenilhidracina para generar fenilhidrazonas. Si se emplea un exceso de fenilhidracina, la reacción continúa hasta dar productos conocidos como **osazonas** que contienen dos residuos de fenilhidracina por molécula, mientras que una tercera molécula del reactivo se convierte en anilina y amoniaco. (No está claro cómo se oxida el grupo —OH.)



La formación de osazonas no se limita a carbohidratos, sino que es típica de α-hidroxialdehídos y -cetonas en general (por ejemplo, *benzoína*, $C_6H_5CHOHCOC_6H_5$).

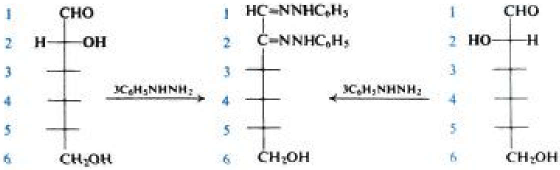
La eliminación de los grupos fenilhidracina genera compuestos dicarbonílicos llamados **osonas**; por ejemplo:



cervecería inglesa). En 1875, Emil Fischer (Universidad de Munich) descubrió que la reducción del cloruro de bencenodiazonio con dióxido de azufre da fenilhidracina. Nueve años después, en 1884, comunicaba que la fenilhidracina por él descubierta podía utilizarse como herramienta poderosa para el estudio de los carbohidratos.

Una de las dificultades que presenta el trabajo con carbohidratos lo manifiesta su tendencia a formar jarabes, que son agradables para untar las tostadas del desayuno, pero muy difíciles de manejar en laboratorio. El tratamiento con fenilhidracina convierte carbohidratos en osazonas sólidas, que se pueden aislar y purificar con facilidad, y que también pueden identificarse por sus formas cristalinas características.

Fischer descubrió que la formación de osazonas no sólo era útil para la identificación de carbohidratos, sino también para la determinación de sus configuraciones, lo que es mucho más importante. Así, por ejemplo, las dos aldohexosas diastereómeras (+)-glucosa y (+)-manosa dan la misma osazona, cuya formación destruye la configuración del C-2 de una aldosa, pero no afecta a la configuración del resto de la molécula.



Epímeros dan la misma osazona

Se deduce de esto que (+)-glucosa y (+)-manosa sólo difieren en la configuración del C-2, teniendo la misma en C-3, C-4 y C-5. Obsérvese que, una vez establecida la configuración de cualquiera de estos dos compuestos, se conoce también de inmediato la configuración del otro, debido a esta relación que guardan las osazonas. *Un par de aldosas diastereómeras que sólo difieren en configuración en torno al C-2 se denominan* **epímeros**. Un modo de identificar un par de aldosas como epimeras, es por medio de la formación de una misma osazona.

38.8 Alargamiento de la cadena carbonada de aldosas. La síntesis de Kiliani-Fischer

En las siguientes secciones se examinarán algunos de los métodos para convertir una aldosa en otra diferente. Estas conversiones no sólo pueden emplearse para sintetizar carbohidratos nuevos, sino también para contribuir a la determinación de sus configuraciones.

Véase en primer lugar un método para convertir una aldosa en otra con un carbono más, es decir, un método para alargar la cadena de carbonos. En 1886, Heinrich Kiliani (Technische Hochschule de Munich) demostró que se puede convertir una aldosa en dos ácidos aldónicos con un carbono más por adición de HCN e hidrólisis de las cianohidrinas resultantes. Fischer publicó en 1890 la posibilidad de controlar la reducción de un ácido aldónico (en forma de su lactona, Sec. 24.15), de modo que resulte la aldosa correspondiente. En la figura 38.3 se ilustra la **síntesis** completa de **Kiliani-Fischer** para la conversión de una aldopentosa en dos aldohexosas.

La adición de cianuro a la aldopentosa genera un nuevo centro quiral, en torno al cual hay dos configuraciones posibles, por lo que se obtienen dos cianohidrinas diastereómeras que dan dos ácidos carboxílicos (aldónicos) diastereómeros y, finalmente, dos aldosas diastereómeras.

La situación es estrictamente análoga a la descrita en la sección 4.26; usando modelos puede verse que la configuración específica que resulta aquí depende de la cara del grupo carbonílico que sufre el ataque del ion cianuro. Puesto que el aldehido ya es quiral, no tienen la misma probabilidad de que sean atacadas las dos caras. Se forman los dos productos diastereómeros posibles y en cantidades desiguales.

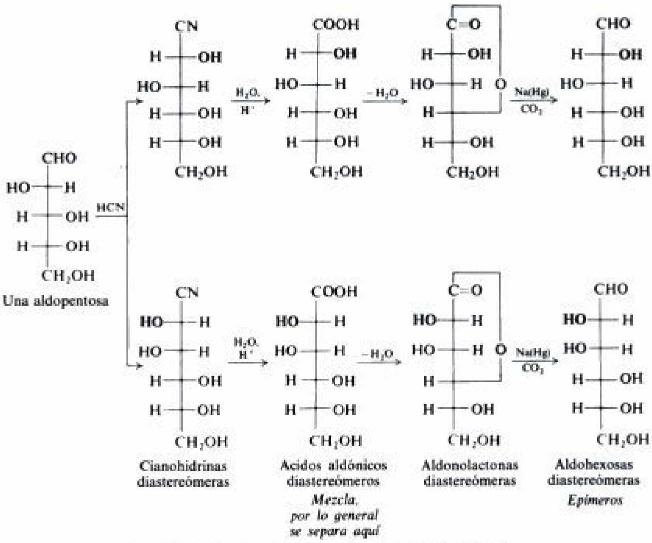


Fig. 38.3 Un ejemplo de la síntesis de Kiliani-Fischer.

Puesto que un ácido aldónico de seis carbonos contiene grupos —OH en las posiciones γ y δ, debe poder formar lactonas en medio ácido (Sec. 24.15), lo que efectivamente sucede, siendo generalmente más estable la γ-lactona. Lo que realmente se reduce a aldosa en el último paso de la síntesis de Kiliani-Fischer es esta lactona.

El par de aldosas que se obtiene con esta síntesis sólo difiere en cuanto a la configuración en C-2, por lo que son epímeras. No sólo se puede reconocer un par epímero por su conversión a la misma osazona (Sec. 38.7), sino también por su formación en la misma síntesis de Kiliani-Fischer.

Por ser diastereómeros, estos epimeros difieren en propiedades físicas, de modo que son separables. Sin embargo, y porque es difícil purificar carbohidratos, es generalmente preferible separar los productos diastereómeros en la etapa de los ácidos que pueden formar sales cristalinas con facilidad, de forma que es posible reducir una sola lactona pura a la aldosa correspondiente.

38.9 Acortamiento de la cadena carbonada de aldosas. La degradación de Ruff

Hay varias posibilidades para convertir una aldosa en otra con un átomo de carbono menos, siendo una de ellas la **degradación de Ruff**. Se oxida una aldosa con agua de bromo al ácido aldónico; la oxidación de la sal cálcica de este ácido con peróxido de hidrógeno en presencia de sales férricas produce ion carbonato y una aldosa con un carbono menos (véase Fig. 38.4).

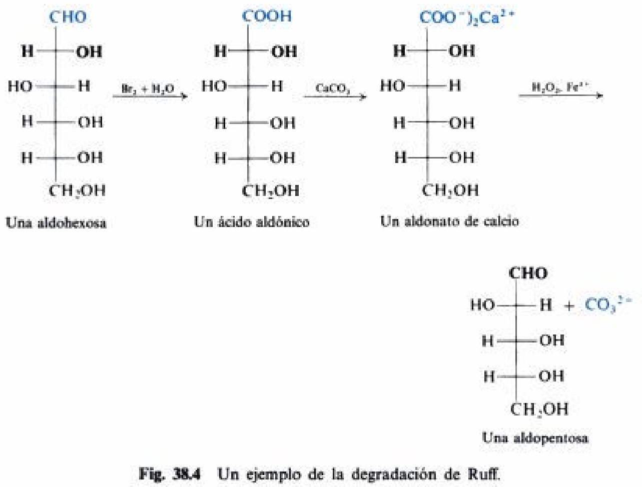


Fig. 38.4 Un ejemplo de la degradación de Ruff.

38.10 Conversión de una aldosa en su epímera

Se establece un equilibrio entre un ácido aldónico y su epímero cuando aquél está en presencia de una amina terciaria, en particular piridina (Sec. 35.6). Esta reacción es la base del mejor método para convertir una aldosa en su epímera, puesto que la única configuración afectada es la del C-2. Se oxida la aldosa con agua de bromo a ácido aldónico, que se trata luego con piridina. Se separa el ácido aldónico epímero formado de esta mezcla equilibrada y luego se reduce (en forma de lactona) a la aldosa epímera. (Véase el ejemplo de Fig. 38.5.)

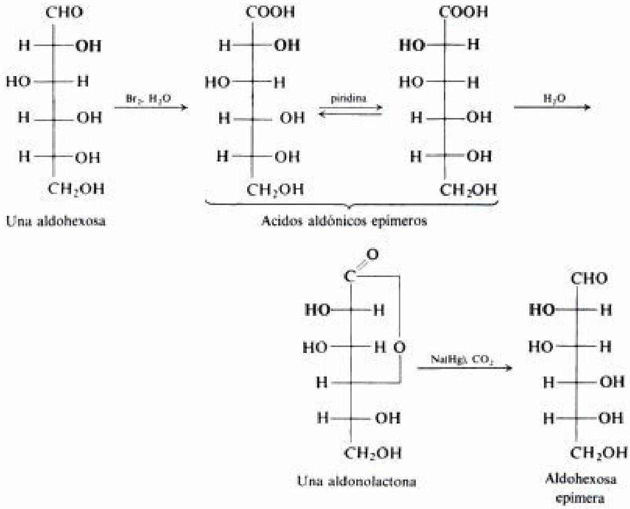


Fig. 38.5 Conversión de una aldosa en su epímera.

38.11 Configuración de la (+)-glucosa. La prueba de Fischer

Volvamos al año 1888. Sólo se conocían unos pocos monosacáridos, entre ellos (+)-glucosa, (−)-fructosa y (+)-arabinosa. Recientemente se había sintetizado (+)-manosa. Se sabía que la (+)-glucosa es una aldohexosa y que la (+)-arabinosa es una aldopentosa. Emil Fischer descubrió que la fenilhidracina convertía los carbohidratos en osazonas (1884). El método de la cianohidrina de Kiliani para alargar la cadena acababa de cumplir dos años.

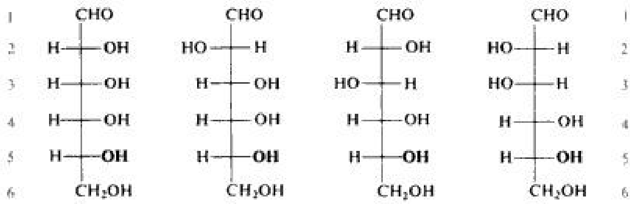
Se sabía que era posible la reducción de aldosas a alditoles, y que podían oxidarse a ácidos aldónicos y aldáricos (mono y dicarboxílicos, respectivamente). Había sido propuesta una teoría sobre la estereoisomería y la actividad óptica por Van't Hoff y Le Bel (1874). Se

conocían métodos para separar estereoisómeros y era posible medir actividades ópticas. Estaban bien establecidos los conceptos de modificación racémica, compuestos *meso* y epímeros.

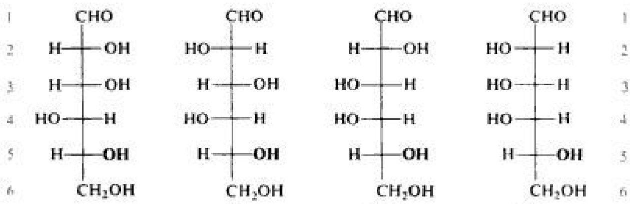
Estaba claro que (+)-glucosa era una aldohexosa, pero como tal podía tener cualquiera de las 16 configuraciones. El problema era: ¿*cuál* es su configuración? Emil Fischer (Universidad de Würzburg) se propuso en 1888 encontrar la respuesta a este problema, y en 1891 anunció la finalización de una investigación extraordinaria, por la que obtuvo el Premio Nobel en 1902. Sigamos los pasos de Fischer para reconocer la configuración de la (+)-glucosa. Las pruebas siguientes, aunque con alguna modificación, son esencialmente las de Fischer.

Las 16 configuraciones posibles corresponden a ocho pares de enantiómeros. Puesto que no se conocían métodos para determinar configuraciones absolutas, Fischer sabía que, en el mejor de los casos, podía limitar la configuración de la (+)-glucosa a un par de configuraciones enantiómeras, pero no estaba en condiciones de indicar cuál de ellas sería la configuración absoluta correcta.

Para simplificar el problema, Fischer descartó ocho configuraciones de las posibles, manteniendo arbitrariamente aquellas con el —OH del C-5 hacia la derecha (I-VIII: con el supuesto de que —H y —OH se proyectan hacia el observador). Percibió que cualquier argumento que condujese a seleccionar una de estas fórmulas podía aplicarse con igual intención a la imagen especular de esa fórmula. (Como se demostró mucho después, su elección arbitraria de un —OH hacia la derecha del C-5 para (+)-glucosa resultó ser la correcta.)

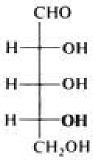


I II III IV

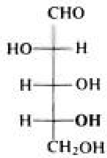


V VI VII VIII

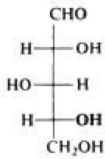
Puesto que su prueba dependía parcialmente de la relación entre (+)-glucosa y la aldopentosa (−)-arabinosa, Fischer también debió considerar las configuraciones de las aldosas de cinco carbonos. Retuvo sólo cuatro de las ocho configuraciones posibles, IX-XII, nuevamente aquellas con el —OH del centro quiral más bajo hacia la derecha.



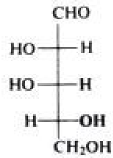
IX



X



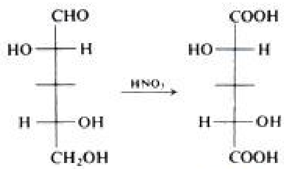
XI



XII

El razonamiento es el siguiente:

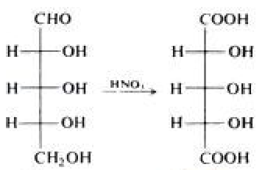
(1) (−)-Arabinosa genera un ácido dicarboxílico ópticamente activo si se la oxida con ácido nítrico. Puesto que el —OH del centro quiral inferior se ha puesto arbitrariamente a la derecha, significa que el —OH del centro quiral superior debe estar hacia la izquierda (como en X o XII),



(−)-Arabinosa
Fórmula parcial
X o XII

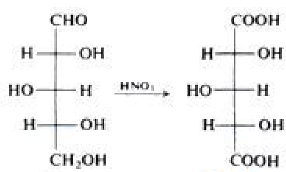
Activo

puesto que si estuviese a la derecha, necesariamente resultaría un diácido *meso* inactivo (si la estructura parcial de la arabinosa fuese como en IX o XI).



IX

Inactivo
Un compuesto meso

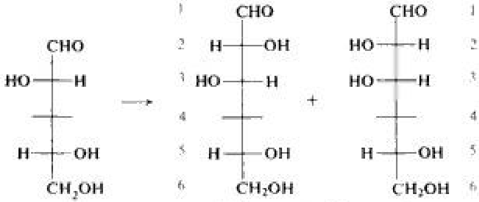


XI

Inactivo
Un compuesto meso

(2) La síntesis de Kiliani-Fischer convierte (−)-arabinosa en (+)-glucosa y (+)-manosa. Por tanto, (+)-glucosa y (+)-manosa son epímeros que sólo difieren en la configuración del

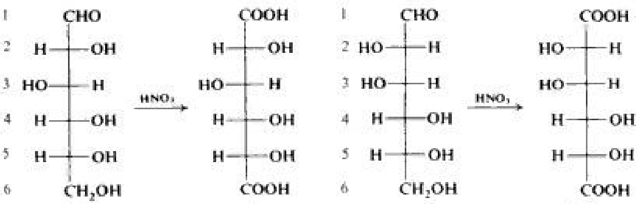
C-2, teniéndola idéntica en torno a C-3, C-4 y C-5, e igual a la de (−)-arabinosa. La (+)-glucosa y (+)-manosa deben ser III y IV, o VII y VIII.



(−)-Arabinosa
Fórmula parcial
X o XII

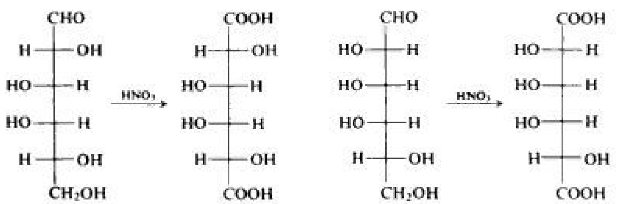
(+)-Glucosa y (+)-Manosa: epímeros
Fórmulas parciales
III y IV, o VII y VIII

(3) Tanto (+)-glucosa como (+)-manosa dan ácidos dicarboxílicos ópticamente activos por oxidación con ácido nítrico. Esto quiere decir que el —OH del C-4 se halla a la derecha, como en III y IV,



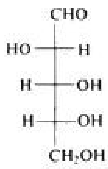
III → Activo; IV → Activo

porque si estuviese a la izquierda, como en VII y VIII, necesariamente *uno* de los ácidos aldáricos resultaría un ácido *meso* inactivo.



VII → Inactivo (*Un compuesto meso*); VIII → Activo

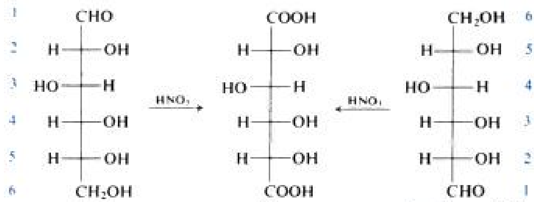
La (−)-arabinosa debe tener el mismo —OH también a la derecha, por lo que su configuración es X.



X
(−)-Arabinosa

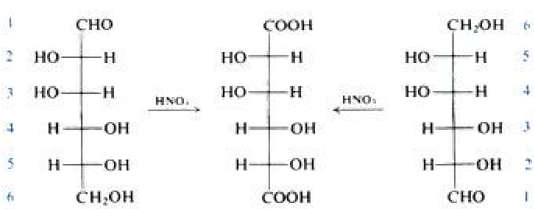
(+)-Glucosa (+)-manosa tienen las configuraciones III y IV, pero aún queda un problema por resolver: ¿a cuáles de ellos corresponden estas configuraciones? Se necesita una etapa adicional, la más elegante, en esta secuencia.

(4) La oxidación de otra hexosa, (+)-gulosa, da el mismo ácido dicarboxílico, ácido (+)-glucárico, lo mismo que la oxidación de (+)-glucosa. (Fischer sintetizó la gulosa para este propósito.) Examinando las dos configuraciones posibles para el ácido (+)-glucárico, IIIa y IVa, se ve que sólo IIIa puede haberse originado de dos hexosas diferentes: de III y del enantiómero de V.



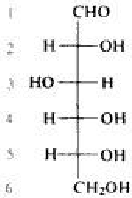
III IIIa Enantiómero de V

El ácido IVa sólo puede derivar de una hexosa: de IV.



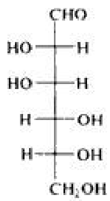
IV IVa IV (girada en 180°)

De esto se concluye que el ácido (+)-glucárico tiene la configuración IIIa, de modo que la glucosa tiene la III.

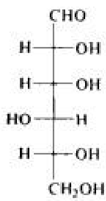


III
(+)-Glucosa

La (+)-manosa tiene, por supuesto, la configuración IV, y (−)-gulosa (el enantiómero del que utilizó Fischer) debe corresponder a V.



IV
(+)-Manosa



V
(+)-Gulosa

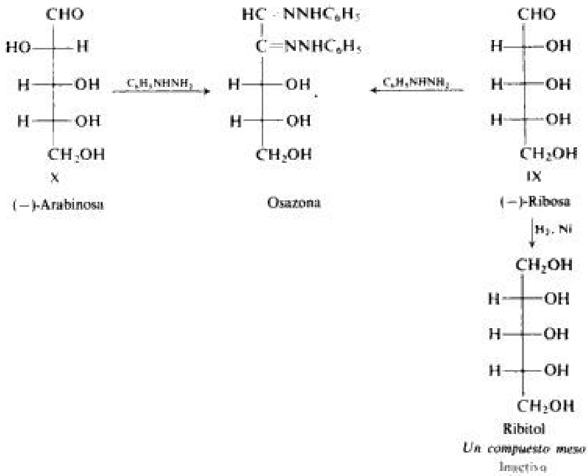
38.12 Configuraciones de las aldosas

Actualmente se conocen todas las aldosas (y cetosas) de seis carbonos o menos, además de muchas otras con más de seis carbonos; la mayoria de ellas no son naturales y se han sintetizado. Las configuraciones se determinan por aplicación de los mismos principios que Fischer utilizó para establecer la de la (+)-glucosa; de hecho, él y sus colaboradores establecieron las configuraciones de 12 de las 16 aldohexosas.

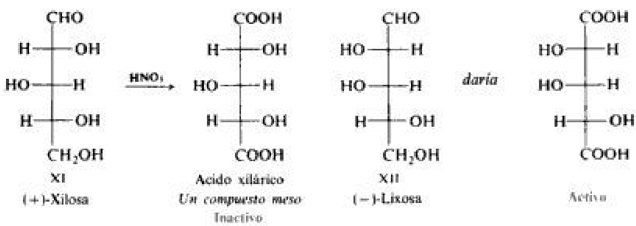
Hasta este punto del análisis se ha visto cómo se asignaron las configuraciones a III, IV, V y X de la sección anterior, correspondientes a (+)-glucosa, (+)-manosa, (−)-gulosa y (−)-arabinosa, respectivamente. A continuación se describe cómo se asignaron las configuraciones a algunos de los demás monosacáridos.

La aldopentosa **(−)-ribosa** forma la misma osazona que (−)-arabinosa. Puesto que se demostró que ésta tiene la configuración X, la (−)-ribosa debe tener la IX, lo que se

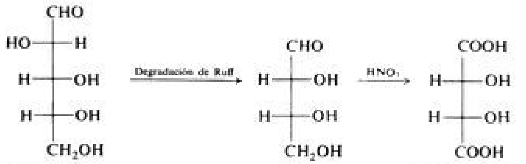
comprueba por la reducción de ella al pentahidroxi compuesto *ribitol* ópticamente inactivo (*meso*).



Las dos aldopentosas restantes, **(+)-xilosa** y **(−)-lixosa**, deben tener las configuraciones XI y XII. La oxidación con ácido nítrico convierte (+)-xilosa en un ácido aldárico ópticamente inactivo (*meso*), por lo que debe corresponder a XI, y XII debe ser (−)-lixosa:

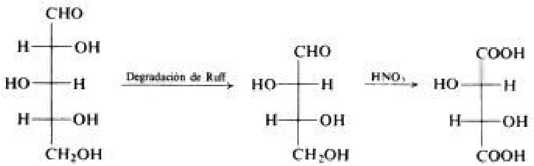


La degradación de (−)-arabinosa genera la tetrosa **(−)-eritrosa**, que tiene, por tanto, la configuración XIII. De acuerdo con esta configuración, se obtiene ácido *meso*tartárico por oxidación nítrica.



(−)-Arabinosa XIII (−)-Eritrosa Acido mesotartárico **Inactivo**

La degradación de (+)-xilosa según Ruff da la tetrosa **(−)-treosa**, por lo que ésta debe tener la configuración XIV, lo cual se confirma por la oxidación de (−)-treosa a ácido (−)-tartárico ópticamente activo.



XIV

(+)-Xilosa (−)-Treosa Acido (−)-tartárico **Activo**

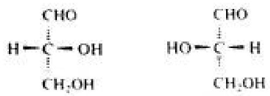
38.13 Familias ópticas. D y L

Antes de poder explorar aún más la estructura de la (+)-glucosa y sus semejantes, hay que examinar un tema de la estereoquímica que aún no se ha tocado: el uso de los prefijos D y L.

Ya se estableció que la mayoría de las aplicaciones de la estereoquímica se basan en las

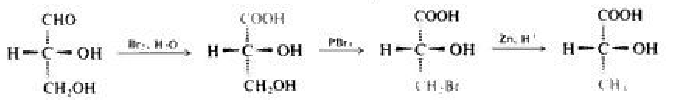
configuraciones *relativas* de los diversos compuestos, y no en las absolutas. Interesa esencialmente si las configuraciones del reactivo y del producto son iguales o distintas, y no sus configuraciones verdaderas. En los tiempos previos a la determinación absoluta de configuraciones, no sólo existía el problema de determinar las configuraciones relativas de diversos compuestos ópticamente activos, sino también el de indicar estas relaciones una vez establecidas, problema particularmente importante para los carbohidratos.

Como patrón de referencia, se eligió el compuesto **gliceraldehído**, $CH_2OHCHOHCHO$, por ser el carbohidrato más sencillo, una aldotriosa, capaz de mostrar isomería óptica. Se podía relacionar su configuración con la de los carbohidratos; debido a sus grupos muy reactivos, se puede convertir y, en consecuencia, relacionar con muchas otras sustancias orgánicas. Se le asignó arbitrariamente la configuración I al (+)-gliceraldehído, designándolo D-gliceraldehído, mientras que el (−)-gliceraldehído se designó L, con la configuración II. A estos dos aldehídos se les asignaron dichas configuraciones solamente por conveniencia; tienen un 50 % de probabilidad de ser correctas, como resultó ser efectivamente el caso, por lo que corresponden, de hecho, a sus configuraciones absolutas.



I D-Gliceraldehído — II L-Gliceraldehído

Podrían relacionarse configuracionalmente otros compuestos con uno u otro de los aldehídos glicéricos mediante reacciones que no comprendieran la ruptura de enlaces de centro quirales (Sec. 4.24). Partiendo de la configuración *supuesta* para el aldehído glicérico, también fue posible asignar configuraciones a estas sustancias relacionadas que, como ya se dijo, resultaron ser las absolutas correctas; en todo caso, sirvieron durante muchos años como forma conveniente de indicar relaciones estructurales. A modo de ejemplo, véase la figura 38.6.

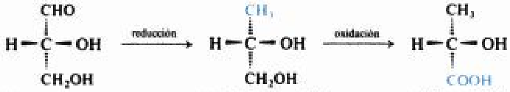


D-(+)-Gliceraldehído — Acido D-(−)-glicérico — Acido D-(−)-3-bromo-2-hidroxipropanoico — Acido D-(−)-láctico

Fig. 38.6 Relación de configuraciones con gliceraldehído.

Para indicar la relación así establecida, se designan por D los compuestos relacionados con D-gliceraldehído, y viceversa. Por tanto, los símbolos D y L (se pronuncian «de» y «ele») no se refieren al signo de la rotación, sino a la configuración, así que, a modo de ejemplo, se tiene el ácido D-(−)-glicérico y el ácido L-(+)-láctico. (Algunas veces se encuentran los prefijos *d* y *l*, que se interpretan «dextro» y «levo», pero cuyo significado no siempre queda claro. Actualmente se refieren generalmente a la dirección de la rotación; en parte de la literatura más antigua se refieren a la familia óptica. Esta es la razón por la que se han introducido D y L, evitándose así posibles confusiones.)

Desgraciadamente, no es totalmente inequívoca la designación D y L. Al relacionar aldehido glicérico con ácido láctico, por ejemplo, es posible imaginar la realización de una secuencia de reacciones que conviertan al $—CH_2OH$ a un grupo —COOH, en vez de hacer la conversión del —CHO:



(+)-Gliceraldehido (+)-1,2-Propanodiol Acido (+)-láctico

(+)-Gliceraldehido daría ácido (+)-láctico con esta serie de reacciones, mientras que con la anterior da (−)-láctico. Es aparente que se podría designar con ácido D-láctico cualquiera de los dos, según sea la secuencia de conversiones que se emplee; la primera de ellas es la más directa, por lo que es la que convencionalmente se acepta. Debe resaltarse que cualquiera que sea la ambigüedad asociada con el uso de D y L, no la hay en cuanto a la relación configuracional: se llega a las configuraciones correctas de los ácidos (+) y (−)-lácticos, cualquiera que sea el camino elegido.

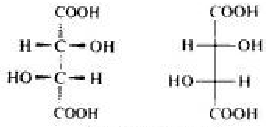
Los prefijos *R* y *S* permiten fijar sin ambigüedades la configuración absoluta de un compuesto, porque su utilización no depende de ninguna relación con otra sustancia. Por esta misma razón, sin embargo, las letras *R* y *S* no revelan de inmediato las relaciones configuracionales entre dos compuestos: hay que desarrollarlas y compararlas en cada caso.

Por otra parte, las designaciones D y L no revelan nada de la configuración de una sustancia, a menos que se conozca la ruta por medio de la que dicha relación haya sido establecida. En el caso de los carbohidratos (y de los aminoácidos, Cap. 40), sin embargo, existen ciertas convenciones respecto a esto que confieren gran utilidad a estas designaciones.

38.14 Acido tartárico

El **ácido tartárico**, HOOCCHOHCHOHCOOH, ha tenido un papel fundamental en el desarrollo de la estereoquímica y en especial en la de los carbohidratos. Louis Pasteur, empleando una lente manual y unas pinzas, logró separar laboriosamente, en 1848, una pequeña cantidad de la sal sodio-amónica del ácido tartárico racémico en dos porciones de cristales que eran imágenes especulares entre sí, de modo que, al lograr la primera resolución de una modificación racémica, descubrió el fenómeno de la enantiomería. Casi exactamente 100 años después, en 1951, Bijvoet determinó, con mucho trabajo también, la disposición verdadera de los átomos de la sal sodio-rubídica del ácido (+)-tartárico en el espacio,

empleando la difracción de rayos X, con lo que logró la primera determinación de la configuración absoluta de una sustancia ópticamente activa.



Acido (+)-tartárico

Como se verá en la sección siguiente, el ácido tartárico es el eslabón estereoquímico entre los carbohidratos y nuestro patrón de referencia, gliceraldehido. La relación entre este último y el ácido tartárico fue desarrollada en 1917. Cuando se llevó a cabo la serie de reacciones descrita en la figura 38.7, se obtuvieron dos productos, uno inactivo y otro que rotaba el plano de la luz polarizada hacia la izquierda. Evidentemente, el producto inactivo era ácido mesotartárico, III. Al ácido (−)-tartárico así obtenido se le asignó la configuración IV y, puesto que está relacionado con D-gliceraldehido, se denomina ácido D-(−)-tartárico.

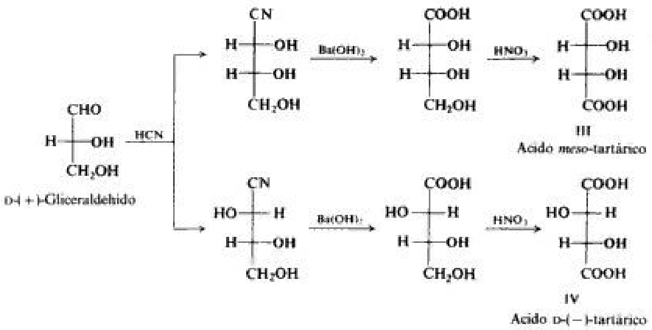
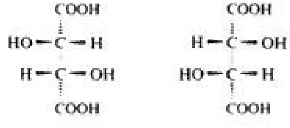
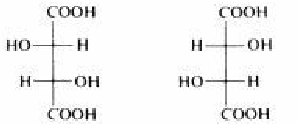


Fig. 38.7 Relación configuracional entre gliceraldehido y ácido tartárico.

En consecuencia, basándose en la configuración supuesta para el D-(+)-gliceraldehido, el ácido L-(+)-tartárico, enantiómero del D-(−)-tartárico, tendría la configuración V, o sea, la imagen especular de IV. Cuando Bijvoet determinó la configuración absoluta del ácido (+)-tartárico, encontró que, efectivamente, tenía la configuración supuesta antes. Las configuraciones supuestas de los gliceraldehidos y, por tanto, las de todos los compuestos relacionados, eran efectivamente las correctas.





IV — Acido D-(−)-tartárico

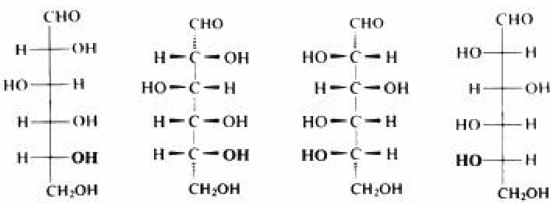
V — Acido L-(+)-tartárico

Incluso la designación de los ácidos tartáricos está sujeta a ambigüedades. En esta obra se han tratado los ácidos tartáricos de igual modo que los carbohidratos: considerando el —CHO del gliceraldehido como la posición desde la que se alarga la cadena mediante la reacción de la cianohidrina. Por otra parte, algunos químicos visualizan estos ácidos tartáricos desde el punto de vista de los aminoácidos (Sec. 40.5) y, considerando que el —COOH deriva del —CHO del gliceraldehido, designan como L al ácido (−)-tartárico y como D al (+)-tartárico.

Independientemente de la convención que se siga, persiste este hecho: tanto los ácidos (−) y (+)-tartáricos como los (+) y (−)-gliceraldehidos, tienen las configuraciones absolutas antes ilustradas.

38.15 Familias de aldosas. Configuración absoluta

Las pruebas con base en las que Fischer asignó una configuración a la (+)-glucosa conducen a una de las estructuras enantiómeras I y II. Ya se vio que Fischer eligió arbitrariamente I, en la que el centro quiral más bajo tiene el —OH a la derecha.



I — D-(+)-Glucosa

II — L-(−)-Glucosa

Se reconoce I como el enantiómero que derivaría hipotéticamente del D-(+)-gliceraldehido, después de una serie de síntesis de Kiliani-Fischer, de modo que el centro quiral del aldehido (+)-glicérico queda retenido como el centro quiral *más bajo* de las aldosas que derivan de él. (Véase Problema 38.9). La relación entre (+)-glucosa y D-(+)-gliceraldehído ha sido establecida por varias series de reacciones, una de las cuales se ilustra en la figura 38.8. Por tanto, la estructura I pasa a ser D-(+)-glucosa y la II, L-(−)-glucosa.

El químico norteamericano M. A. Rosanoff (en esa época instructor de la Universidad de Nueva York) propuso en 1906 el gliceraldehido como patrón para relacionar configuraciones de carbohidratos. Once años más tarde se demostró experimentalmente que es (+)-gliceraldehido *dextrógiro* el que se relaciona con la D-(+)-glucosa, por lo que dicho aldehido fue designado como D, y se le asignó una configuración adecuada para conformar con la elegida en forma arbitraria por Fischer para (+)-glucosa. A pesar de que Fischer rechazó la convención de Rosanoff, ésta llegó a ser aceptada universalmente.

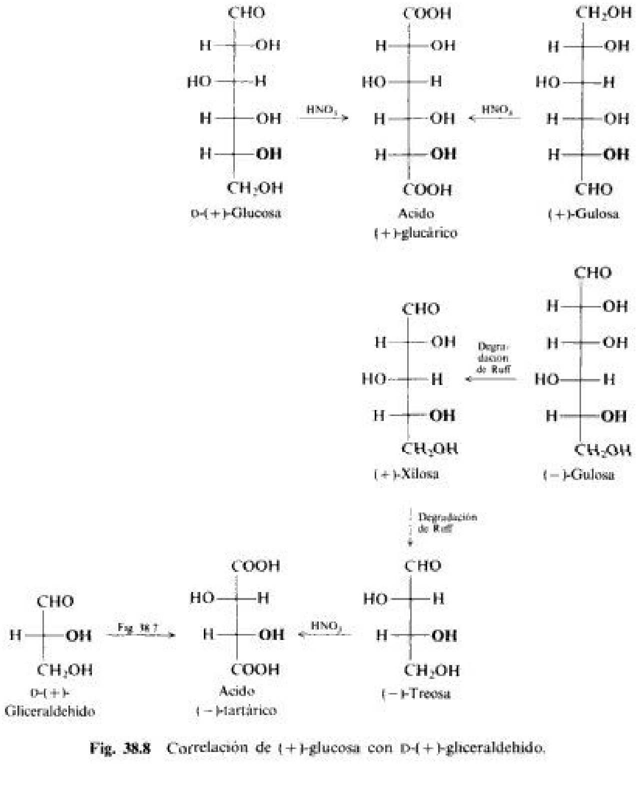


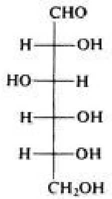
Fig. 38.8 Correlación de (+)-glucosa con D-(+)-gliceraldehido.

Independientemente de la dirección de rotación de la luz polarizada, se designan todos los monosacáridos como D o L, con base en la configuración de su centro quiral más bajo con respecto al grupo carbonilo, el cual es considerado como ubicado arriba: D, si el —OH se halla a la derecha y L, si se encuentra a la izquierda. (Siempre se sobreentiende que —H y —OH se proyectan hacia el lector desde el plano del papel.) Así, por ejemplo, se asignan a la familia D tanto (+)-manosa como (−)-arabinosa, por su relación con D-(+)-glucosa y, a través de ella, con D-(+)-gliceraldehído.

Estas configuraciones fueron aceptadas hasta 1951 sobre una base puramente empírica: representaban una manera práctica para establecer relaciones configuracionales entre los diversos carbohidratos, como también entre ellos y otros compuestos orgánicos. Estaba claro, sin embargo, que las configuraciones de estas sustancias bien podrían ser las imágenes especulares de las asignadas: el centro quiral inferior de la serie D de monosacáridos podría tener el —OH a la izquierda. Cuando Bijvoet, en 1951, determinó la configuración absoluta del ácido (+)-tartárico por medio del análisis con rayos X, descubrió que realmente tenía la que se le había asignado hasta entonces. La elección arbitraria, hecha por Fischer en 1891, había sido correcta: la configuración que él asignara a la (+)-glucosa y, a través de ella, a todos los carbohidratos, es la configuración absoluta correcta.

38.16 Estructura cíclica de la D-(+)-glucosa. Formación de glucósidos

Se vieron pruebas que indican que D-(+)-glucosa es un aldehído pentahidroxilado. También se estudió la manera de establecer su configuración, de modo que podría parecer que ha quedado definitivamente establecido que la D-(+)-glucosa tiene la estructura I.



I

D-(+)-Glucosa

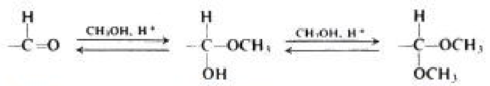
Sin embargo, durante el tiempo en que gran parte del trabajo antes descrito estaba en desarrollo, se fueron acumulando hechos que no concordaban con esta estructura. Ya en 1895 era una realidad que la descripción de la D-(+)-glucosa como pentahidroxialdehido debia ser modificada.

Entre los hechos que aún esperaban una explicación, se hallaban los siguientes:

(a) D-(+)-Glucosa no da ciertas reacciones típicas de aldehidos. Aunque se oxida con facilidad, falla la prueba de Schiff, y no forma un producto de adición con bisulfito.

(b) D-(+)-Glucosa existe en dos formas isómeras que sufren mutarrotación. Al disolver cristales de D-(+)-glucosa ordinaria, de p.f. 146 °C en agua, disminuye gradualmente su rotación especifica de +112° iniciales hasta +52.7°. Por otra parte, al disolver cristales de D-(+)-glucosa de p.f. 150 °C (obtenida por cristalización a temperaturas superiores a 98 °C) en agua, aumenta gradualmente la rotación especifica de +19° iniciales hasta +52.7°. La forma de rotación especifica más positiva se llama **α-D-(+)-glucosa**, y la rotación inferior, **β-D-(+)-glucosa**. La variación de sus rotaciones hasta alcanzar el valor de equilibrio se denomina **mutarrotación**.

(c) D-(+)-Glucosa genera dos metil-D-glucósidos isómeros. Recuérdese que los aldehidos pueden reaccionar con alcoholes en presencia de HCl anhidro para formar acetales (Sec. 21.13). Si el alcohol es metanol, por ejemplo, el acetal contiene dos grupos metilo:



Aldehído Hemiacetal Acetal

Cuando se trata D-(+)-glucosa con metanol y HCl, el **metil-D-glucósido** que resulta, sólo tiene un grupo $-CH_3$; sin embargo, tiene las propiedades que corresponden a un acetal verdadero: en contacto con agua, no se reconvierte espontáneamente a aldehído y alcohol, sino que requiere una hidrólisis con ácidos acuosos.

Además, no sólo se conoce uno, sino dos de estos derivados monometilicos de la D-(+)-glucosa: uno de p.f. 165 °C y rotación especifica +158°, y otro de p.f. 107 °C y rotación especifica −33°. El isómero de rotación más positiva se denomina **metil-α-D-glucósido** y el otro, **metil-β-D-glucósido**. Estos glucósidos no sufren mutarrotación, ni reducen los reactivos de Tollens o Fehling.

Para acomodar hechos como éstos, era preciso modificar las ideas acerca de la estructura de la D-(+)-glucosa. Como resultado del trabajo de muchos químicos, incluyendo a Tollens, Fischer y Tanret, emergió la descripción de la D-(+)-glucosa como estructura *cíclica*. En 1926 se corrigió el tamaño del anillo, mientras que la conformación preferencial se dilucidó en los últimos años.

D-(+)-glucosa tiene la estructura cíclica representada de forma aproximada por IIa y IIIa, y de una forma algo más realista, por IIb y IIIb, y en la forma más correcta por IIc y IIIc (Fig. 38.9).

D-(+)-glucosa es un hemiacetal que corresponde a la reacción entre el grupo aldehído y el hidroxilo del C-5 de la estructura de cadena abierta (I). Tiene estructura cíclica tan sólo porque el aldehído y el alcohol son partes de una misma molécula.

Hay dos formas isómeras de D-(+)-glucosa, debido a que esta estructura cíclica tiene un centro quiral más que la estructura abierta original de Fischer. α-D-(+)-glucosa y β-D-(+)-glucosa son diastereómeros, puesto que difieren en configuración en torno al C-1. Un par de diastereómeros de este tipo se conoce como **anómeros**.

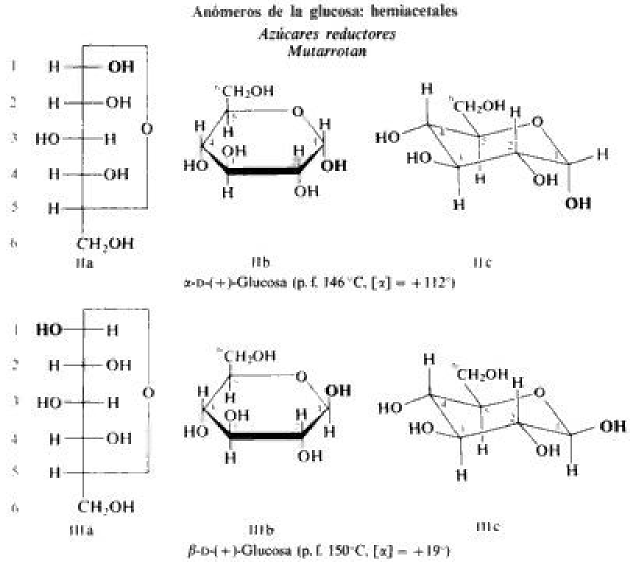


Fig. 38.9 Estructuras cíclicas de D-(+)-glucosa.

Como hemiacetales que son, α- y β-D-(+)-glucosa, se hidrolizan fácilmente con agua. En solución acuosa se convierte cada uno de estos anómeros en una mezcla equilibrada que contiene ambos isómeros cíclicos, lo que sucede por medio de la forma de cadena abierta. La fácil apertura y cierre del anillo hemiacetálico es entonces la causa de la mutarrotación (Fig. 38.10).

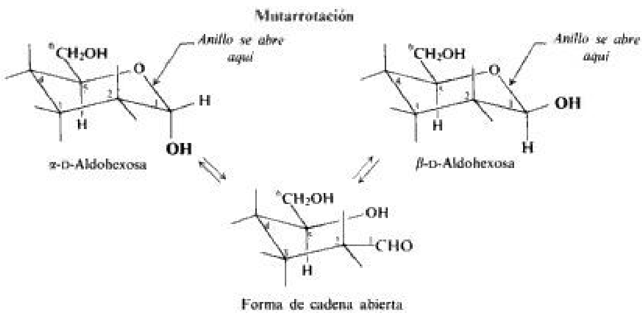
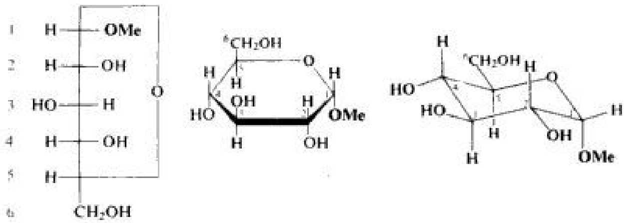


Fig. 38.10 Mutarrotación.

Las reacciones de aldehido típicas de la D-(+)-glucosa: la formación de osazona, y posiblemente la reducción de los reactivos de Tollens y Fehling, se debe probablemente a la presencia de una cantidad pequeña del compuesto de cadena abierta, que se reemplaza a medida que se consume. Sin embargo, la concentración de esta estructura es demasiado baja (menos del 0,5 %) para ciertas reacciones de aldehido fácilmente reversibles, como la adición de bisulfito y la prueba de Schiff.

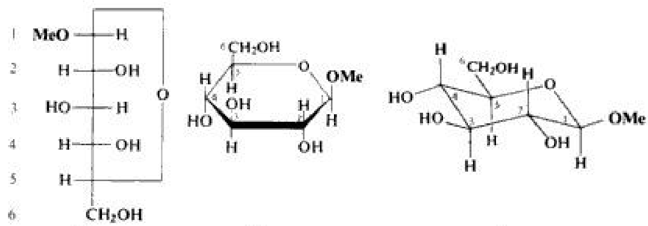
Las formas isómeras de los metil-D-glucósidos son anómeras y tienen las estructuras cíclicas IV y V (Fig. 38.11).

Glucósidos anómeros: acetales
Azúcares no reductores
No mutarrotan



IVa IVb IVc

Metil-α-D-glucósido (p. f. 165 °C, [α] = +158°)



Va Vb Vc

Metil-β-D-glucósido (p. f. 107 °C, [α] = −33°)

Fig. 38.11 Estructuras cíclicas de metil-D-glucósidos.

Aunque se hayan formado con un solo mol de metanol, son acetales verdaderos, en los que la otra molécula de alcohol es la propia D-(+)-glucosa mediante su hidroxilo en C-5. Los glucósidos no sufren mutarrotación por ser bastante estables en solución acuosa, ya que son acetales. Al ser calentados con ácidos acuosos, se hidrolizan para regenerar los hemiacetales originales (II y III). Como los acetales, son en general estables frente a las bases. Debido a que el álcali de los reactivos de Tollens o Fehling no los hidroliza al aldehído de cadena abierta, los glucósidos son azúcares no reductores.

(*a*)

(*b*) (*c*)

Fig. 38.12 Conversión de un modelo de cadena en uno cíclico: (*a*) D-glucosa de cadena abierta, (*b*) α-D-glucosa, β-D-glucosa. (Para simplificarlo, las esferas azules representan tanto grupos hidroxilo como el oxígeno del aldehido.)

Para convertir (*a*) en (*b*) o (*c*), se une el oxígeno del hidroxilo de C-5 al carbono aldehídico, C-1. Según la cara del grupo carbonilo plano a la que se una el oxígeno de C-5, resulta la estructura α, (*b*) o β, (*c*). Al igual que (*a*) y (*b*), las fórmulas IIb y IIIb representan el anillo tendido de lado, de modo que los grupos que están a la derecha en el modelo de cadena abierta [manteniéndolo como en la Fig. 38.2(*c*), Sec. 38.5] en éste se dirigen hacia abajo, mientras que los que se hallan a la izquierda en el modelo de cadena abierta, se dirigen hacia arriba en el cíclico. (En particular, obsérvese que el grupo $-CH_2OH$ apunta hacia *arriba*.)

En las representaciones más precisas, IIc y IIIc, esta disposición de los grupos se modifica debido a los dobleces del anillo de seis átomos, este aspecto puede observarse en (*b*) y (*c*), y se estudiará con mayor detalle en la sección 38.20.

Los demás monosacáridos también existen en formas anómeras capaces de mutarrotar, y reaccionan con alcoholes para dar **glicósidos** anómeros.

Se han representado las estructuras cíclicas de la D-glucosa y del metil-D-glucósido de varias maneras diferentes: β-D-glucosa, por ejemplo, por medio de IIIa, b y c. En este momento ha de tenerse claro que las tres representaciones corresponden a una misma estructura, y que las configuraciones del C-2, C-3,

38.17 Configuración en torno al C-1

El conocimiento de las estructuras ciclíclas de aldosas y de sus glicósidos plantea de inmediato el problema: ¿Cuál es la configuración de cada una de estas estructuras anómeras en el C-1?

En 1909, C. S. Hudson (del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos) hizo la proposición siguiente: *En la serie* D, *el miembro más dextrógiro de un par de α, β-anómeros se ha de denominador α-D-, recibiendo el otro la designación β-D. En la serie* L, *el miembro más levógiro de tal par recibe la denominación α-L-, y el otro, β-L.* De este modo, el enantiómero de α-D-(+)-glucosa es α-L-(−)-glucosa.

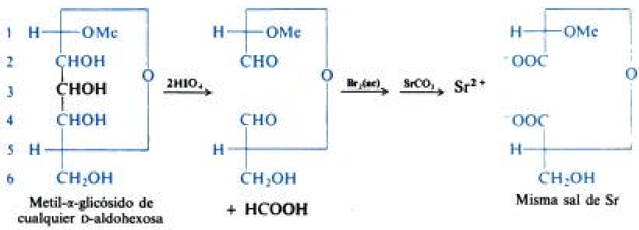
Además, *el grupo* —OH *o* —OCH_3 *del* C-1 *está a la derecha en un anómero α-D y a la izquierda en un β-D-anómero*, como se indica en la figura 38.13 para las aldosas. (Obsérvese que «hacia la derecha» significa «hacia abajo» en la estructura cíclica.)

Las proposiciones de Hudson han sido adoptadas en general. Aunque originalmente se fundaban en ciertas relaciones aparentes, pero no comprobadas, entre configuración y rotación óptica, toda la evidencia indica que las configuraciones asignadas son las correctas. Por ejemplo:

α-D-Glucosa y metil-α-D-glucósido tienen la misma configuración, como también la tienen β-D-glucosa y metil-β-D-glucósido. *Prueba*: la hidrólisis enzimática del metil-α-D-glucósido libera inicialmente α-D-glucosa, de rotación más elevada, y la hidrólisis del metil-β-D-glucósido libera inicialmente β-D-glucosa.

La configuración en torno al C-1 es la misma en los metil-α-glicósidos de todas las D-aldohexosas. *Prueba*: todos dan el mismo compuesto por oxidación con HIO_4.

La oxidación destruye los centros quirales en C-2, C-3 y C-4, pero se conserva la configuración en C-1 y C-5, siendo la del C-5 la misma para todos los miembros de la familia D. Sólo pueden obtenerse productos idénticos con todos estos glicósidos si tienen también la misma configuración en torno a C-1.



El —OH del C-1 está a la derecha en la serie α-D, y a la izquierda en la serie β-D-. *Prueba*: resultados del análisis con rayos X.

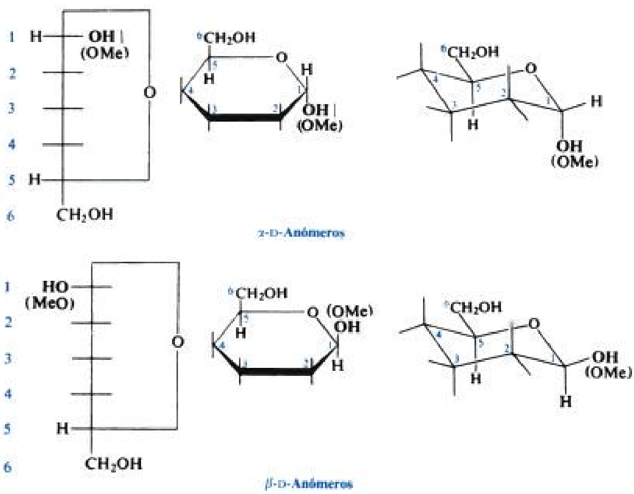


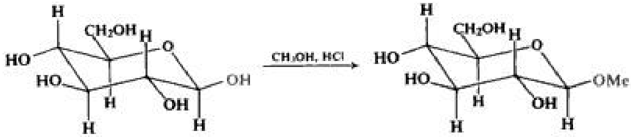
Fig. 38.13 Configuración de anómeros de aldohexosas.

38.18 Metilación

Antes de poder avanzar al próximo aspecto de la estructura de la D-(+)-glucosa, la determinación del tamaño del anillo, debemos estudiar algo más acerca de la metilación de carbohidratos.

Como sabemos, se obtienen los metil-D-glucósidos por tratamiento de D-(+)-glucosa con metanol y cloruro de hidrógeno seco:

Formación de acetales



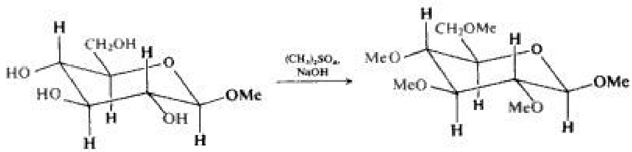
y anómero α
α-D-(+)-Glucosa
Azúcar reductor

y anómero α
Metil-β-D-glucósido
Azúcar no reductor

En esta reacción, un aldehido (o, más correctamente, su hemiacetal) se convierte en un acetal en la forma usual.

El tratamiento de un metil-D-glucósido con sulfato de metilo e hidróxido de sodio metila los cuatro grupos —OH restantes, y así se obtiene un metil-tetra-*O*-metil-D-glucósido:

Formación de éteres



Metil-β-D-glucósido
Azúcar no reductor

Metil-β-2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucósido
Azúcar no reductor

En esta reacción se establecen uniones éter mediante una modificación de la síntesis de Williamson, factible en este caso debido a la acidez relativamente alta de estos grupos —OH. (¿Por qué son más ácidos estos grupos —OH que los de un alcohol ordinario?)

Hay ahora un grupo $—OCH_3$ unido a cada uno de los carbonos del carbohidrato, excepto el que está enlazado al C-1 por medio de una unión de acetal; si la estructura cíclica hexagonal es correcta, debe haber un grupo $—OCH_3$ en cada carbono, salvo en C-5.

El tratamiento del metil-tetra-*O*-metil-D-glucósido con ácido clorhídrico diluido, sólo hidroliza uno de estos grupos, generando una tetra-*O*-metil-D-glucosa (Fig. 38.14). En estas condiciones, moderadas, sólo se rompe la unión acetálica reactiva, mientras que los demás grupos $—OCH_3$, sujetos mediante enlaces éter ordinarios, permanecen intactos.

Lo que se acaba de describir para D-(+)-glucosa es típico para la metilación de cualquier monosacárido. Un carbohidrato completamente metilado contiene tanto enlaces éter ordina-

rios, como uniones acetal que se forman de manera distinta, y también se hidrolizan en condiciones diferentes.

Hidrólisis de un acetal

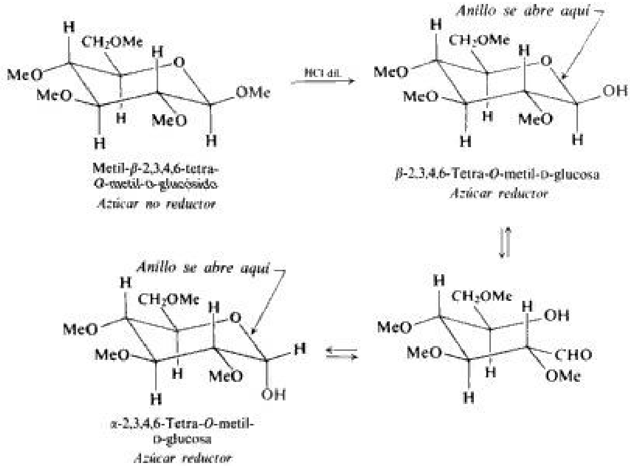


Fig. 38.14 Hidrólisis de un metil-glucósido.

38.19 Determinación del tamaño anular

En las estructuras cíclicas utilizadas hasta el momento para α- y β-D-(+)-glucosa y sus glucósidos, se indica un oxígeno que une los carbonos C-1 y C-5, es decir, se representa a estos compuestos con un anillo de seis átomos. Sin embargo, hay otros tamaños anulares posibles, en particular con cinco miembros, en que C-1 vaya unido al C-4 con un oxígeno puente. ¿Cuál es la evidencia de que estos compuestos realmente contienen un anillo de seis átomos?

Cuando se trata el metil-β-D-glucósido con sulfato de metilo e hidróxido de sodio, hidrolizando luego el producto con ácido clorhídrico diluido, se obtiene una tetra-O-metil-D-glucosa. Este compuesto es un hemiacetal cíclico que en solución se encuentra en equilibrio con algo de la forma de cadena abierta (Fig. 38.15).

Esta tetra-O-metil-D glucosa de cadena abierta contiene un grupo aldehído y cuatro grupos $—OCH_3$, como también un grupo —OH libre no metilado en cualquiera que haya sido el carbono implicado originalmente en el anillo acetálico: en C-5, si es correcto el anillo de seis átomos. *La determinación del tamaño anular se reduce a encontrar el carbono que tiene el grupo —OH libre.*

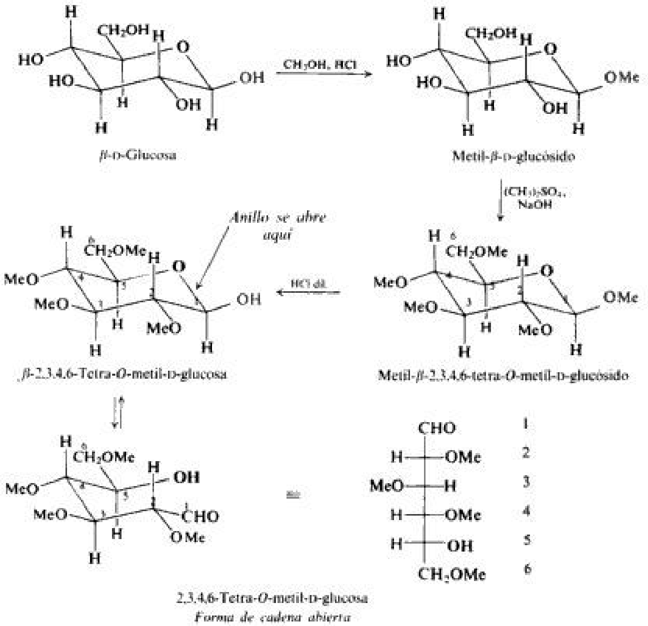


Fig. 38.15 Determinación del tamaño anular. Metilación de D-glucosa, seguida de hidrólisis.

¿Qué cabría esperar, si se oxidase vigorosamente la tetra-*O*-metil-D-glucosa con ácido nítrico? Debiera oxidarse el —CHO y el —OH libre para generar un cetoácido. Sin embargo, por los conocimientos de las propiedades de cetonas (Sec. 21.8), cabe suponer que la oxidación no se detenga en esta etapa: el cetoácido debería ser degradado por uno u otro lado del grupo carbonílico.

De hecho, la oxidación genera un ácido trimetoxiglutárico y un ácido dimetoxisuccínico (Fig. 38.16). Una mezcla de ácidos de cinco y cuatro carbonos sólo puede formarse por degradación a ambos lados del C-5, por lo que éste debe ser el carbono que contiene el oxígeno carbonílico del cetoácido intermediario; debe ser C-5 el que tiene el grupo —OH libre, y C-5 el que está comprometido en el anillo acetálico del glucósido original: el metil-β-D-glucósido debe tener un anillo de seis átomos.

Con el método antes descrito, y principalmente por medio del trabajo realizado por el ganador del Premio Nobel, *sir* W. N. Haworth (Universidad de Birmingham, Inglaterra), se ha establecido que el anillo común en los glicósidos de aldohexosas es el de seis átomos. Pruebas de otros tipos (hidrólisis enzimáticas, análisis con rayos X) indican que lo es también en aldohexosas *libres*.

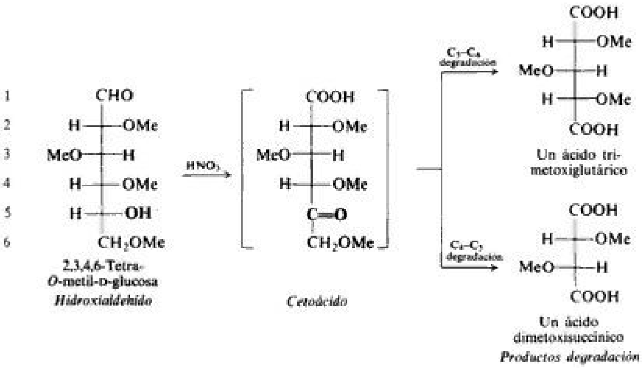


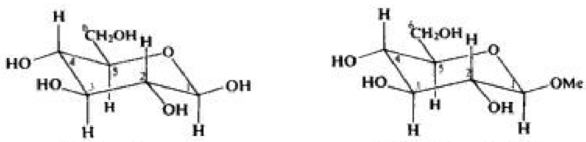
Fig. 38.16 Oxidación de 2,3,4,6-tetra-O-metil-D-glucosa.

Si el nombre de un carbohidrato ha de definir exactamente una estructura determinada, debe indicar también el tamaño del anillo. Siguiendo una sugerencia formulada por Haworth, los carbohidratos se nombran de modo que destaquen su relación con uno de los dos heterociclos *pirano* y *furano*.

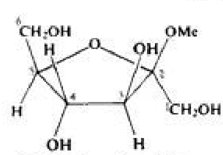


Pirano Furano

Así, una glicosa con un anillo de seis átomos pasa a ser un **piranosa**, y sus glicósidos son **piranósidos**. Una glicosa con un anillo de cinco átomos es una **furanosa**, y sus glicósidos son **furanósidos**; por ejemplo:



β-D-Glucopiranosa Metil-β-D-glucopiranósido



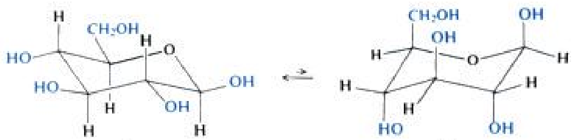
Metil-β-D-fructofuranósido

38.20 Conformación

Se ha aclarado la estructura de la D-(+)-glucosa, y con ella la de otros monosacáridos, hasta el establecimiento del tamaño del anillo en 1926. Queda por tratar un aspecto, cuya importancia se reconoció alrededor de 1950: la **conformación**.

D-(+)-Glucosa contiene el anillo piranósico de seis átomos. Puesto que el ángulo de enlace C—O—C (111°) es casi igual al tetraédrico (109,5°), el anillo de la piranosa debería ser muy similar al del ciclohexano (Sec. 12.14). Debería presentar dobleces y existir en conformaciones silla, en preferencia a las de bote retorcido, para reducir al mínimo las tensiones torsionales y de Van der Waals. El análisis por rayos X demuestra que estas suposiciones son correctas.

Hay, sin embargo, *dos* posibles conformaciones silla para un anómero de la D-(+)-glucopiranosa: I y II para β-D-(+)-glucopiranosa, por ejemplo.



I — *Más estable: todos los grupos grandes ecuatoriales*

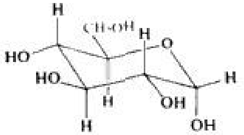
II — *Menos estable: todos los grupos grandes axiales*

β-D-(+)-Glucopiranosa

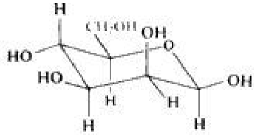
¿Cuál de éstas es la más estable, o sea, representa a las moléculas la mayor parte del tiempo? La respuesta parece clara para la β-D-(+)-glucopiranosa: I, en la que todos los sustituyentes voluminosos (—CH_2OH y —OH) ocupan posiciones ecuatoriales más espaciosas, ciertamente debe ser mucho más estable que II, en la que todos estos grupos están confinados en posiciones axiales. Nuevamente, el análisis mediante rayos X indica que este razonamiento es correcto.

¿Qué se puede decir acerca de α-D-(+)-glucosa y de las demás aldohexosas? Este problema ha sido resuelto en gran medida por R. E. Reeves (entonces en el U. S. Southern Regional Research Laboratory), mediante el estudio de complejos del cobre.

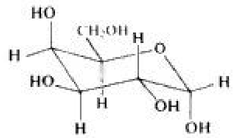
La conformación más estable es, en general, aquella en la que el grupo más voluminoso, o sea, —CH_2OH, ocupa una posición ecuatorial; por ejemplo:



III
α-D-Glucopiranosa
Conformación estable

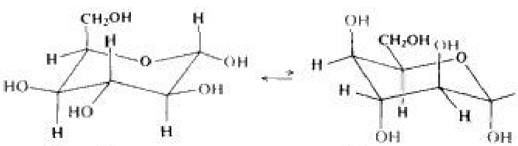


IV
β-D-Manopiranosa
Conformación estable



V
α-D-Galactopiranosa
Conformación estable

En un caso extremo, el —CH_2OH puede llegar a estar obligado a ocupar una posición axial, si con ello permite que muchos grupos —OH ocupen posiciones ecuatoriales. Por ejemplo:



Más estable:
4 grupos OH *ecuatoriales,*
1 CH_2OH *axial*

Menos estable:
4 grupos OH *axiales,*
1 CH_2OH *ecuatorial*

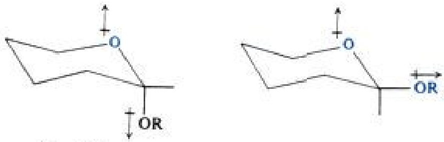
α-D-Idopiranosa

Puede observarse que *de todas las* D-*aldohexosas, sólo la* β-D-(+)-*glucopiranosa puede asumir una conformación, en la que cada uno de sus grupos grandes puede ocupar una posición*

ecuatorial. Es muy poco probable que sea accidental el hecho de que la β-D-(+)-glucopiranosa sea el grupo orgánico de mayor distribución en la naturaleza.

Al dibujar fórmulas estructurales o construir modelos de aldohexosas, la β-D-(+)-glucosa representa un buen punto de referencia. Se dibuja el anillo como se indica en I, con C-1 hacia abajo, C-4 hacia arriba y el oxígeno en el vértice posterior derecho, y se colocan todos los grupos —OH y el —CH_2OH en posiciones ecuatoriales. Se dibujan las estructuras de otras aldohexosas de la familia D, considerando tan sólo sus diferencias con I. Así, α-D-(+)-glucosa (III) sólo difiere en la configuración del C-1; β-D-manosa (IV) sólo se distingue por la configuración en C-2; α-D-galactosa (V) difiere en C-1 y C-4. Los componentes de la familia L son, por supuesto, las imágenes especulares de aquéllas.

También en las piranosas metiladas y acetiladas los grupos voluminosos tienden a ocupar posiciones ecuatoriales, con una excepción general: un grupo metoxi o acetoxi en C-1 tiende a ser axial. Este *efecto anómero* es atribuido a la repulsión entre los dipolos asociados con el oxígeno C-1 y el del anillo.



Más estable

Efecto anómero

El efecto anómero se debilita a medida que aumenta la polaridad del disolvente, como es de suponer que suceda para interacciones dipolo-dipolo (Sec. 12.10). Para azúcares libres, disueltos en agua, son generalmente preponderantes otros efectos sobre el anómero; D-glucosa, por ejemplo, existe predominantemente en forma del anómero β, con el —OH del C-1 ecuatorial.

PROBLEMAS

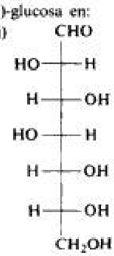
1. Indíquense las estructuras y, donde sea posible, los nombres de los principales productos de la reacción (si la hay) entre D-(+)-galactosa y:

(a) hidroxilamina
(b) fenilhidracina
(c) agua de bromo
(d) HNO_3
(e) HIO_4
(f) anhídrido acético
(g) cloruro de benzoílo, piridina
(h) CH_3OH, HCl
(i) CH_3OH, HCl; luego $(CH_3)_2SO_4$, NaOH
(j) reactivos de (i), luego HCl diluido
(k) reactivos de (i) y (j), luego oxidación vigorosa
(l) H_2, Ni
(m) $NaBH_4$
(n) CN^-, H^+; luego hidrólisis; luego un mol de $NaBH_4$

(o) H_2, Ni; luego oxidación a ácido monocarboxílico
(p) Br_2 (ac); luego piridina; luego H^+; luego Na(Hg), CO_2
(q) fenilhidracina; luego benzaldehído, H^+
(r) reactivos de (q), luego reducción a compuesto monocarbonílico
(s) Br_2 (ac); luego $CaCO_3$; luego H_2O_2, Fe^{3+}
(t) reactivos de (i), luego NaOH
(u) CH_3OH, HCl; luego HIO_4
(v) reactivos de (u); luego Br_2 (ac); luego HCl diluido

2. Escríbanse ecuaciones para indicar cómo podría convertirse D-(+)-glucosa en:

(a) metil-β-D-glucósido
(b) metil-β-2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucósido
(c) 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucosa
(d) D-manosa
(e) L-gulosa
(f) D-arabinosa
(g) ácido mesotartárico
(h) hexa-*O*-acetil-Dglucitol
(i) D-fructosa
(j)



3. Además de D-fructosa, se conocen tres D-2-hexosas más: D-*psicosa*, D-*sorbosa* y D-*tagatosa*. (a) Escríbanse las posibles configuraciones de estas tres cetosas. (b) Dadas las configuraciones de todas las aldohexosas, indíquese cómo podrían asignarse configuraciones definidas a las cetosas.

4. Escríbanse fórmulas estereoquímicas para los productos A a O, e indíquese con qué aldosas se relacionan E, E', F, H, I, I', N y O.

(a) $ClCH_2CHO + BrMgC{\equiv}CMgBr + OHCCH_2Cl \longrightarrow$ A ($C_6H_8O_2Cl_2$), principalmente *meso*
meso-A + KOH $\longrightarrow$ B ($C_6H_6O_2$), un diepóxido
B + H_2O, OH^- $\longrightarrow$ C ($C_6H_{10}O_4$)
C + H_2, Pd/$CaCO_3$ $\longrightarrow$ D ($C_6H_{12}O_4$)
D + $KMnO_4$ diluido, frío $\longrightarrow$ E y E' (ambos $C_6H_{14}O_6$)
D + ácido peroxifórmico $\longrightarrow$ F ($C_6H_{14}O_6$)
C + Na, NH_3 $\longrightarrow$ G ($C_6H_{12}O_4$)
G + $KMnO_4$ diluido, frío $\longrightarrow$ H ($C_6H_{14}O_6$)
G + ácido peroxifórmico $\longrightarrow$ I e I' (ambos $C_6H_{14}O_6$)

(b) *trans*-2-penten-4-in-1-ol + HCO_2OH $\longrightarrow$ J ($C_5H_8O_3$), 4-pentin-1,2,3-triol
J + anhídrido acético, luego Pd/$CaCO_3$ + H_2 $\longrightarrow$ K ($C_{11}H_{16}O_6$)
K + HOBr $\longrightarrow$ L y M (ambos $C_{11}H_{17}O_7Br$)
L + hidrólisis $\longrightarrow$ N ($C_5H_{12}O_5$)
M + hidrólisis $\longrightarrow$ O ($C_5H_{12}O_5$), una modificación racémica

(c) A partir de 2-butin-1,4-diol, desarróllese una síntesis para eritritol; para DL-treitol
(d) 2-Butin-1,4-diol (arriba) se obtiene por reacción entre acetileno y formaldehído, bajo presión. ¿Qué tipo de reacción es ésta?

5. Al alimentar un perro con borneol (ROH), se excreta esta sustancia tóxica en forma de un compuesto P, $C_6H_9O_6$—OR, en donde R representa al grupo bornilo. El compuesto P no reduce la solución de Benedict. Reacciona con $NaHCO_3$ acuoso con liberación de un gas. El tratamiento de P con ácido acuoso produce borneol (ROH) y ácido D-glucurónico (Tabla 38.1), que se oxida a ácido D-glucárico con agua de bromo.

(a) ¿Cuál es la estructura de P?

(b) La hidrólisis del polisacárido *pectina* (de frutas y bayas) da principalmente ácido D-galacturónico; la hidrólisis del polisacárido *algina* (de algas) da ácido D-manurónico. Escríbanse las estructuras de estos ácidos urónicos.

(c) Hay dos ácidos urónicos relacionados con D-fructosa. Escríbanse sus estructuras. Indíquese el

nombre y familia de los ácidos aldónicos que se obtienen por reducción del grupo carbonilo de cada uno de los ácidos «fructurónicos».

(d) ¿Qué compuesto espera obtenerse por tratamiento de D-glucosona con agua de bromo?

6. La velocidad de la oxidación de azúcares reductores por medio del ion cúprico es proporcional a la concentración del azúcar y de $[OH^-]$, siendo independiente de $[Cu^{2+}]$. ¿Qué sugiere esta cinética en cuanto al mecanismo de la oxidación?

7. El metilglicósido Q da, por oxidación con HIO_4, el mismo producto que el que se obtiene de metil-α-glicósidos de D-aldohexosas (ilustrado en Sec. 38.17); sin embargo, sólo consume 1 mol de HIO_4 y *no* da ácido fórmico.

(a) ¿Cuántos átomos de carbono hay en Q y cuál es el tamaño del anillo? (b) ¿Para qué átomos de carbono se conoce la configuración? (c) Cuando se metila Q y luego se hidroliza y oxida vigorosamente, se obtiene di-*O*-metil éter del ácido (−)-tartárico. ¿Cuál es la estructura y la configuración completa de Q?

8. La *salicina*, $C_{13}H_{18}O_7$, que se encuentra en el sauce (*Salix*, de donde deriva el nombre *salicílico*), es hidrolizada por la emulsina a D-glucosa y saligenina, $C_7H_8O_2$. La salicina no reduce el reactivo de Tollens. La oxidación de salicina con ácido nítrico da un compuesto que se puede hidrolizar a D-glucosa y aldehido salicílico.

La metilación de salicina produce pentametilsalicina, que por hidrólisis da 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucosa.

¿Cuál es la estructura de la salicina?

9. El carbohidrato ópticamente inactivo *bio-inonosa*, $C_6H_{10}O_6$, reduce la solución de Benedict, pero no reacciona con agua de bromo. Se reduce a R y S, de fórmula $C_6H_{12}O_6$. Los compuestos R y S se oxidan con HIO_4 a seis moles de HCOOH y reaccionan con anhidrido acético, para generar productos de fórmula $C_{18}H_{24}O_{12}$. La oxidación enérgica de bio-inonosa produce ácido DL-idárico (el ácido dicarboxílico de la idosa) como único fragmento de seis carbonos.

¿Cuál es la estructura de la bio-inonosa? ¿De R y S?

10. Mucho de lo que se sabe acerca de la fotosíntesis se advierte por determinación del destino del dióxido de carbono radiactivo, $^{14}CO_2$. Se encontró ^{14}C en muchos productos que incluyen glucosa, fructosa y sacarosa. Se realizaron degradaciones a fragmentos de un solo carbono para medir la radiactividad asociada con cada átomo de carbono de una molécula determinada.

Indíquese de cuál, o cuáles, posición(es) en la molécula proviene cada uno de los productos de un carbono siguientes.

Indíquese cómo podría determinarse la actividad del carbono en cada una de las posiciones.

(a) glucosa $\xrightarrow{\text{degradación de Ruff}}$ CO_2 + arabinosa $\xrightarrow{\text{degradación de Ruff}}$ CO_2

glucosa + HIO_4 $\longrightarrow$ HCHO

glucosa + CH_3OH, HCl; luego HIO_4 $\longrightarrow$ HCOOH

glucosa $\xrightarrow{\textit{Lactobacillus casei}}$ 2 ácido láctico (carboxilos son C-3 y C-4)

$$\downarrow KMnO_4$$

$$CO_2 + CH_3CHO \xrightarrow{NaOI} CHI_3 + HCOOH$$

(b) ribulosa (una 2-cetopentosa) + HIO_4 $\longrightarrow$ $HOCH_2COOH + 2HCOOH + HCHO$

ribulosa + H_2, Pt; luego HIO_4 $\longrightarrow$ 2HCHO + 3HCOOH

ribulosa + $C_6H_5NHNH_2$ $\longrightarrow$ ribosazona

$$\text{ribosazona} + HIO_4 \longrightarrow HCHO + HCOOH + \begin{array}{l} HC{=}NNHC_6H_5 \\ \;| \\ C{=}NNHC_6H_5 \\ \;| \\ CHO \end{array}$$

11. Los *ácidos nucleicos*, los compuestos que controlan la herencia a nivel molecular, son polímeros que se componen de unidades nucleotídicas. Las estructuras de estos nucleótidos han sido determinadas de la siguiente manera, como se ilustra para el *ácido adenílico*, un nucleótido aislado de células de levadura.

La hidrólisis de ácido adenílico produce una molécula de cada uno de los compuestos siguientes: una base heterocíclica, un azúcar T, y ácido fosfórico. La base se llama *adenina*, y será representada por R_2NH. El ácido adenílico tiene la fórmula $R_2N—C_5H_8O_3—OPO_3H_2$.

El azúcar T es levógiro y tiene la fórmula $C_5H_{10}O_5$; reduce el reactivo de Tollens y la solución de Benedict. Con agua de bromo se oxida T a $C_5H_{10}O_6$ ópticamente activo, y con ácido nítrico, a $C_5H_8O_7$ inactivo. T forma una osazona idéntica con la que se obtiene de otra pentosa, (−)-U. La degradación de (−)-U, seguida de una oxidación con ácido nítrico, da $C_4H_6O_6$, ópticamente inactivo.

(a) ¿Qué es T?

Una hidrólisis ácida cuidadosa de ácido adenílico da adenina y un fosfato de T, $C_5H_9O_4—OPO_3H_2$. La reducción del fosfato con H_2/Pt da V ópticamente inactivo, $C_5H_{11}O_4—OPO_3H_2$. La hidrólisis de V genera W, $C_5H_{12}O_5$, ópticamente inactivo, que reacciona con anhídrido acético para producir X, $C_{15}H_{22}O_{10}$, inactivo.

(b) ¿Cuál es la estructura del fosfato de T?

El ácido adenílico no reduce el reactivo de Tollens, ni la solución de Benedict. Al ser hidrolizado con amoniaco acuoso, el ácido adenílico da ácido fosfórico y el nucleósido *adenosina*. El tratamiento de adenosina con sulfato de metilo y NaOH, seguido de hidrólisis ácida, da Y, un producto metilado de T. El compuesto Y tiene la fórmula $C_8H_{16}O_5$. La oxidación enérgica de Y genera ácido 2,3-di-*O*-metil-mesotartárico, sin otros fragmentos mayores.

La síntesis de la adenosina demuestra que uno de los nitrógenos de la adenina está unido a un carbono en T; la síntesis también prueba que T tiene la configuración β.

(c) Escríbase la estructura del ácido adenílico, empleando R_2NH para la unidad adenina.

(Verifíquense las respuestas en Fig. 41.5, Sec. 41.8.)

12. Escríbanse fórmulas estructurales para los compuestos Z a II. Indíquese lo que cada una de las informaciones (a), (b), (c), etc., revela acerca de las estructuras Z y AA.

(a) D-glucosa + CH_3COCH_3, H_2SO_4 ⟶ Z ($C_{12}H_{20}O_6$) + AA ($C_9H_{16}O_6$)

Z o AA + H_2O, OH^- ⟶ no hay reacción

Z $\xrightarrow{H_2O,\ H^+}$ AA $\xrightarrow{H_2O,\ H^+}$ D-glucosa + CH_3COCH_3

¿A qué clase de compuestos pertenecen Z y AA?

(b) Z o AA + solución de Benedict ⟶ no hay reacción

(c) Z + $(CH_3)_2SO_4$, NaOH ⟶ BB ($C_{13}H_{22}O_6$)

BB + H_2O, H^+ ⟶ CC ($C_7H_{14}O_6$)

CC + $C_6H_5NHNH_2$ ⟶ DD (una osazona)

(d) AA + $(CH_3)_2SO_4$, NaOH ⟶ EE ($C_{12}H_{22}O_6$)

EE + H_2O, H^+ ⟶ FF ($C_9H_{18}O_6$)

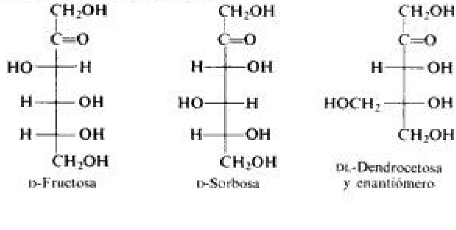
FF + $C_6H_5NHNH_2$ ⟶ GG (una osazona)

(e) FF + $(CH_3)_2SO_4$, NaOH ⟶ 2,3,5,6-tetra-*O*-metil-D-metil-D-glucofuranosa

(f) CC + HNO_3 ⟶ HH ($C_6H_{10}O_7$)

(g) CC + HCN, luego H_2O, H^+ ⟶ II (una δ-lactona)

13. Cuando se trata D-gliceraldehído o dihidroxiacetona, $HOCH_2COCH_2OH$, con base, se obtiene una mezcla de los compuestos siguientes:



D-Fructosa D-Sorbosa DL-Dendrocetosa y enantiómero

Sugiérase un mecanismo probable para esta reacción. (*Indicación*: Véase Sec. 38.6; cuéntense los carbonos en reactivos y productos, y considérese el reactivo empleado.)

14. La hidrólisis de D-glucosa-1-fosfato en ácido diluido difiere de la de alquilésteres ordinarios de su tipo ($ROPO_3H_2$) en dos aspectos: es anormalmente veloz y se verifica con ruptura del enlace carbono-oxígeno. ¿Puede sugerirse una explicación para este comportamiento extraordinario?

15. En el capítulo 16, se aprendió algo acerca de ciertas relaciones entre espectros RMN y las conformaciones de anillos de seis átomos: en los problemas 10 y 11, que un protón dado absorbe en un campo más bajo cuando se encuentra en la posición ecuatorial que en la axial; en la sección 16.11, que la constante de acoplamiento J entre protones *anti* (axial, axial) es mayor que entre protones *oblicuos* (axial, ecuatorial o ecuatorial, ecuatorial). Estas relaciones se descubrieron durante el estudio de los carbohidratos, principalmente por R. U. Lemieux (Sec. 39.5).

(a) En los espectros RMN de aldopiranosas y sus derivados, se encuentra la señal de un protón a campos más bajos que para cualquiera de los demás. ¿Qué protón es éste y por qué?

(b) En los espectros RMN de los anómeros de D-tetra-*O*-acetilxilopiranosa aparece el pico del campo bajo como sigue:

Anómero JJ: doblete, δ 5.39, $J = 6$ Hz
Anómero KK: doblete, δ 6.03, $J = 3$ Hz

Identifíquese JJ y KK, es decir, indíquese cuál es el anómero α y cuál el β. Explíquese la respuesta.

(c) Contéstese (b) para los anómeros de D-tetra-*O*-acetilribopiranosa:

Anómero LL: doblete, δ 5.72, $J = 5$ Hz
Anómero MM: doblete, δ 5.82, $J = 2$ Hz

(d) Considérense dos pares anómeros: NN y OO; y PP y QQ. Un par corresponde a las D-penta-*O*-acetilglucopiranosas y el otro a las D-penta-*O*-acetilmanopiranosas.

Anómero NN: doblete, δ 5.97, $J = 3$ Hz
Anómero OO: doblete, δ 5.68, $J = 3$ Hz
Anómero PP: doblete, δ 5.54, $J = 8$ Hz
Anómero QQ: doblete, δ 5.59, $J = 3$ Hz

Identifíquense NN, OO, PP y QQ. Explíquese la respuesta.

16. El escaso azúcar (−)-*micarosa* se encuentra como parte de las moléculas de varios antibióticos. Utilizando la evidencia siguiente, dedúzcanse la estructura y configuración de la micarosa.

(i) lactosa de $CH_3CH(OH)CH{=}C(CH_3)CH_2COOH \xrightarrow{\text{hidroxilación syn}}$ RR ($C_7H_{12}O_4$)

RR + KBH_4 ⟶ (±)-micarosa

(ii) En el espectro RMN de (−)-micarosa y varios de sus derivados, la constante de acoplamiento entre el protón en C-4 y el de C-5 es de 9.5-9.7 Hz.

(iii) metil-micarósido + HIO_4 ⟶ SS ($C_8H_{14}O_4$)

SS + $KMnO_4$ frío ⟶ TT ($C_8H_{14}O_5$)

TT $\xrightarrow{\text{hidrólisis}}$ ácido L-láctico

(a) Sin considerar la estereoquímica, ¿cuál es la estructura de la micarosa?

(b) ¿Cuáles son las configuraciones relativas en C-3 y C-4? ¿En C-4 y C-5?

(c) ¿Cuál es la configuración absoluta en C-5?

(d) ¿Cuál es la configuración absoluta de (−)-micarosa? ¿A qué familia, D o L, pertenece? ¿Cuál es su conformación preferida?

(e) (−)-Micarosa puede convertirse en dos metil-micarósidos. En el espectro RMN de uno de ellos aparece el pico de campo bajo en forma de triplete, con $J = 2.4$ Hz. ¿Qué anómero, α o β, es éste probablemente? ¿Qué se espera encontrar en el espectro RMN del otro?

(f) En el espectro RMN de (−)-micarosa libre aparece la señal del campo bajo (1H) como dos dobletes con $J = 9.5$ y 2.5 Hz. ¿Qué anómero de la micarosa, α o β, es éste aparentemente?

17. ¿Cómo explicar los hechos siguientes? (a) En una mezcla equilibrada de metil-β-D-glucósido y metil-α-D-glucósido predomina el anómero α. (b). En la conformación más estable del *trans*-2,5-dicloro-1,4-dioxano, ambos cloros ocupan posiciones axiales.

18. Del estudio de los espectros RMN de muchos compuestos, Lemieux (Sec. 39.5) encontró que los protones de grupos acetoxi ($—OOCCH_3$) axiales generalmente absorben en un campo más bajo que los ecuatoriales.

(a) Dibújense dos conformaciones silla de tetra-*O*-acetil-β-L-arabinopiranosa. ¿Cuál se espera que sea más estable por razones estéricas? Considerando el efecto anómero, ¿cuál sería el más estable?

(b) En el espectro RMN de este compuesto aparece la absorción de los protones acetoxílicos en campo alto en forma de dos picos iguales, a δ 1.92 y δ 2.04. ¿Cómo explicar los tamaños iguales de estas señales? ¿Qué indica esto en cuanto a las abundancias relativas de ambos anómeros?

(c) Cuando se reemplaza el grupo acetoxi del C-1 por el grupo deuterado $—OOCCD_3$, evidentemente decrece el área total de las señales del campo alto de 12 H a 9 H. La razón de áreas de los picos δ 1.92:δ 2.04 es ahora de 1.46:1.00. ¿Qué anómero predomina y en cuánto? ¿Es el anómero predominante el que se consideró como el más estable?

39

Carbohidratos II. Disacáridos y polisacáridos

CH_2OH

39.1 Disacáridos

Los disacáridos son carbohidratos que constan de dos unidades de monosacáridos que se liberan al ser sometidos a hidrólisis.

Aquí se analizarán cuatro disacáridos: **(+)-maltosa** (azúcar de malta), **(+)-celobiosa**, **(+)-lactosa** (azúcar de leche) y **(+)-sacarosa** (azúcar de caña o remolacha). Igual que se hizo para los monosacáridos, se centrará la atención en la estructura de estas moléculas: en los monosacáridos que las constituyen y en las uniones entre ellos. Al proceder así, se verá algo acerca de las propiedades de estos disacáridos.

39.2 (+)-Maltosa

Por hidrólisis parcial del almidón con ácido acuoso puede obtenerse (+)-maltosa, entre otros productos. También se forma (+)-maltosa en una de las etapas de la fermentación del almidón a alcohol etílico. En este proceso, la reacción es catalizada por la enzima *diastasa* que se encuentra en la malta (cebada germinada).

Los siguientes son algunos de los hechos que han permitido deducir la estructura de la (+)-maltosa.

(+)-Maltosa tiene la fórmula molecular $C_{12}H_{22}O_{11}$. Reduce los reactivos de Tollens y

Fehling, por lo que es un azúcar reductor. Reacciona con fenilhidracina para dar una osazona, $C_{12}H_{20}O_9(=NNHC_6H_5)_2$. El agua de bromo la oxida a un ácido monocarboxílico, $(C_{11}H_{21}O_{10})COOH$, *ácido maltobiónico*. (+)-Maltosa existe en las formas *alfa* ($[\alpha] = +168°$) y *beta* ($[\alpha] = +112°$), que experimentan mutarrotación en solución acuosa ($[\alpha]$ en equilibrio $= +136°$).

Todos estos hechos indican una misma cosa: (+)-maltosa contiene un grupo carbonilo que se encuentra en la forma hemiacetálica reactiva de los monosacáridos estudiados. Sin embargo, sólo contiene un grupo carbonilo «libre», puesto que (a) la osazona sólo contiene dos residuos de fenilhidracina, y (b) la oxidación con agua de bromo sólo da un ácido *mono*carboxílico.

Al hidrolizarla en ácido acuoso o cuando se trata con la enzima *maltasa* (de la levadura), (+)-maltosa se convierte íntegramente en D-(+)-glucosa, lo que indica que la (+)-maltosa ($C_{12}H_{22}O_{11}$) está constituida por dos unidades de (+)-glucosa, que de alguna manera se unen con la pérdida de una molécula de agua:

$$2C_6H_{12}O_6 - H_2O = C_{12}H_{22}O_{11}$$

La hidrólisis ácida con generación de un nuevo grupo reductor [dos moléculas reductoras de D-(+)-glucosa, en lugar de una molécula de (+)-maltosa] es una característica de los glicósidos: la hidrólisis por medio de la enzima maltasa es una característica de *alfa*-glicósidos.

Un glicósido es un acetal que se forma por la interacción de un alcohol con un grupo carbonilo de un carbohidrato (Sec. 38.16). En este caso, el alcohol en cuestión sólo puede ser una segunda molécula de D-(+)-glucosa. De esto se deduce que (+)-maltosa contiene dos unidades D-(+)-glucosa unidas por un enlace *alfa*-glucosídico entre el carbonilo de una de ellas y un grupo —OH de la otra.

Quedan aún por contestar dos preguntas: ¿Cuál es el grupo —OH implicado y cuál es el tamaño de los anillos en las dos unidades de D-(+)-glucosa? Ambas respuestas se obtienen de la secuencia de oxidación, metilación e hidrólisis, ilustrada en la figura 39.1.

La oxidación con agua de bromo convierte (+)-maltosa en ácido D-maltobiónico, monocarboxílico, que con sulfato de metilo e hidróxido de sodio se transforma en ácido octa-*O*-metil-D-maltobiónico.

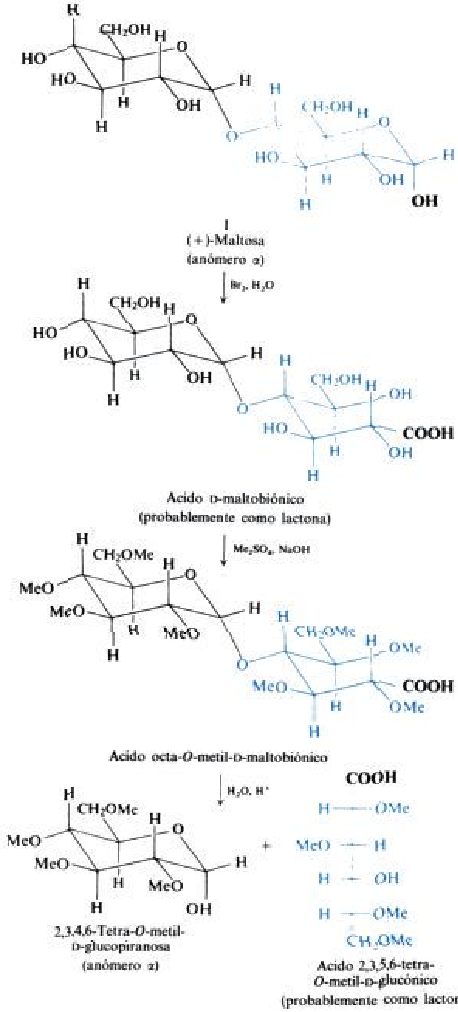
La hidrólisis ácida de este último genera dos productos: ácido 2,3,5,6-tetra-*O*-metil-D-glucónico y 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucosa.

Estos resultados indican que (+)-maltosa tiene la estructura I, como se muestra en la figura 39.1, que recibe el nombre de 4-*O*-(α-D-glucopiranosil)-*O*-glucopiranosa. El grupo —OH del C-4 sirve de alcohol en la generación del glucósido. Ambas mitades de la molécula contienen el anillo piranósico de seis átomos.

Veamos cómo llegamos a la estructura I basándonos en los resultados experimentales.

En primer lugar, la oxidación inicial marca (con un grupo —COOH) la unidad de D-glucosa que contiene el carbonilo «libre». Luego, la metilación marca cada uno de los grupos —OH libres (como $—OCH_3$). Finalmente, después de la hidrólisis, la ausencia de un grupo metoxilo indica cuál de los —OH *no* estaba libre.

El producto oxidado, ácido 2,3,5,6-tetra-*O*-metil-D-glucónico, se debe haber originado de la unidad D-glucosa reductora (oxidable). La presencia de un grupo —OH libre en C-4 demuestra que esta posición no estaba disponible para la metilación en la etapa de ácido maltobiónico. En consecuencia, éste es el —OH comprometido en la unión glucosídica del ácido maltobiónico y de la propia (+)-maltosa. Esto sólo deja al grupo —OH del C-5 en el anillo de la unidad reductora (oxidable) del disacárido original. Por tanto, los hechos permiten designar una unidad D-(+)-glucosa como una D-glucopiranosa 4-*O*-sustituida.

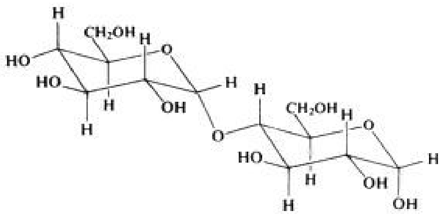


Oxidación

Metilación

Hidrólisis

Fig. 39.1 La secuencia de oxidación, metilación e hidrólisis indica que (+)-maltosa es 4-*O*-(α-D-glucopiranosil)-D-glucopiranosa.



I

(+)-Maltosa (anómero α)

4-*O*-(α-D-Glucopiranosil)-D-glucopiranosa

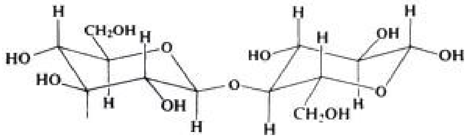
El producto no oxidado, 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucosa, debe haber surgido de la unidad D-glucosa no reductora (no oxidable). La presencia del grupo —OH libre en C-5 indica que esta posición escapó a la metilación en la etapa del ácido maltobiónico. Como resultado, éste es el —OH comprometido en forma de anillo en el ácido maltobiónico y en la propia (+)-maltosa. Por tanto, los hechos permiten designar la segunda unidad D-(+)-glucosa como un grupo α-D-glucopiranosilo.

39.3 (+)-Celobiosa

Cuando se trata celulosa (fibras de algodón) durante varios días con ácido sulfúrico y anhidrido acético, se produce una combinación de acetilación e hidrólisis: se obtiene el octaacetato de (+)-celobiosa. La hidrólisis alcalina de este octaacetato da (+)-celobiosa.

(+)-Celobiosa tiene la misma fórmula molecular que (+)-maltosa, o sea $C_{12}H_{22}O_{11}$; es un azúcar reductor, forma una osazona, existe en las formas *alfa* y *beta* que sufren mutarrotación y es hidrolizable a dos moléculas de D-(+)-glucosa. La secuencia de oxidación, metilación e hidrólisis [como se describió para (+)-maltosa] demuestra que la (+)-celobiosa contiene dos anillos piranósicos y una unión glucosídica a un grupo —OH en C-4.

(+)-Celobiosa difiere de (+)-maltosa en un detalle: es hidrolizada por la enzima *emulsina* (de almendras amargas), y no por maltasa. Puesto que se sabe que la emulsina sólo hidroliza uniones β-glucosídicas, se puede concluir que la estructura de la (+)-celobiosa sólo difiere de la de (+)-maltosa en que las unidades D-glucosa están unidas por un enlace *beta* en vez de *alfa*. Por tanto, (+)-celobiosa es 4-*O*-(β-D-glucopiranosil)-D-glucopiranosa.



(+)-Celobiosa (anómero β)
4-*O*-(β-D-Glucopiranosil)-D-glucopiranosa

Aunque la unidad D-glucosa a la derecha de la fórmula de la (+)-celobiosa parece diferente de la unidad de la izquierda, no lo es, pues ha sido invertida para permitir un ángulo de valencia razonable en el oxígeno glicosídico.

39.4 (+)-Lactosa

(+)-Lactosa constituye casi un 5 % de la leche humana y de vaca. Se obtiene comercialmente como subproducto de la manufactura de queso, extrayéndola del *suero*, solución acuosa que permanece después de la coagulación de las proteínas de la leche. La leche se *corta* cuando se convierte lactosa en ácido láctico (agrio, como todos los ácidos) por la acción de bacterias (por ejemplo, *Lactobacillus bulgaricus*).

(+)-Lactosa tiene la fórmula molecular $C_{12}H_{22}O_{11}$. Es un azúcar reductor, forma una osazona y existe en formas *alfa* y *beta* que mutarrotan. La hidrólisis ácida o el tratamiento con emulsina (que sólo rompe uniones β) convierten (+)-lactosa en cantidades iguales de D-(+)-glucosa y D-(+)galactosa. La (+)-lactosa es evidentemente un β-glicósido, formado por la unión de una molécula de D-(+)-glucosa y otra de D-(+)-galactosa.

Surge entonces la pregunta de cuál es el monosacárido reductor y cuál la unidad no reductora. ¿Es (+)-lactosa un glucósido o un galactósido? La hidrólisis de lactosazona da D-(+)-galactosa y D-glucosazona; la hidrólisis del *ácido lactobiónico* (monocarboxílico) da ácido D-glucónico y D-(+)-galactosa (véase Fig. 39.2). Evidentemente, la unidad que contiene el grupo aldehído «libre» y que forma una osazona, o se oxida a ácido, es la D-(+)-glucosa, por lo que (+)-lactosa es una glucosa sustituida, con una unidad D-galactosilo unida a uno de sus oxígenos: se trata de un galactósido, no de un glucósido.

La secuencia oxidación, metilación e hidrólisis da resultados análogos a los obtenidos con (+)-maltosa y (+)-celobiosa: la unión glicosídica implica un grupo —OH en C-4, y ambas unidades se hallan en forma piranósica; por tanto, (+)-lactosa es 4-*O*-(β-D-galactopiranosil)-D-glucopiranosa.

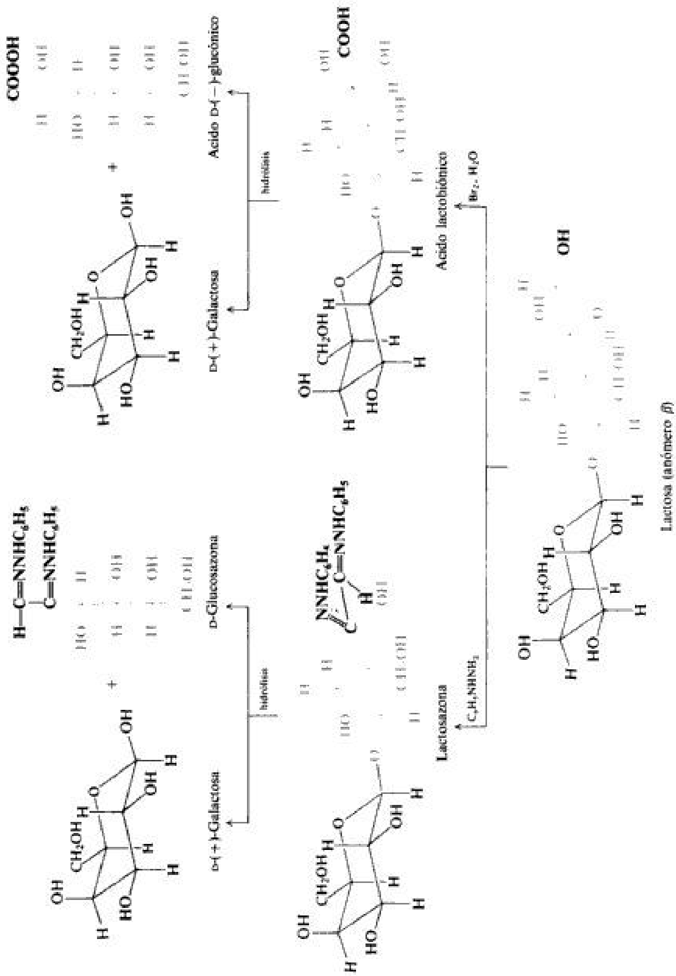


Fig. 39.2 Hidrólisis de derivados de la (+)-lactosa: indica que la unidad reductora es glucosa. La (+)-lactosa es 4-*O*-(β-D-galactopiranosil)-D-glucopiranosa.

39.5 (+)-Sacarosa

(+)-Sacarosa es el azúcar de mesa que se obtiene de la caña y la remolacha. Es el compuesto orgánico de mayor producción en forma pura.

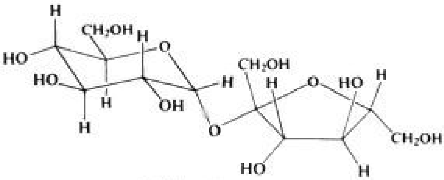
(+)-Sacarosa tiene la fórmula molecular $C_{12}H_{22}O_{11}$. No reduce el reactivo de Tollens, ni el de Fehling: es un azúcar no reductor, aspecto en el que difiere de los demás disacáridos estudiados. Además no forma osazona; no presenta anómeros ni mutarrotación en solución. Todos estos hechos indican que la (+)-sacarosa no contiene grupos aldehído o cetona «libres».

Cuando se hidroliza (+)-sacarosa con ácido acuoso diluido, o por acción de la enzima *invertasa* (de la levadura), se obtienen cantidades iguales de D-(+)-glucosa y D-(−)-fructosa. Esta hidrólisis va acompañada de un cambio en el signo de la rotación, de positivo a negativo; por eso se le suele llamar la *inversión* de la (+)-sacarosa, y la mezcla levógira de D-(+)-glucosa y D-(−)-fructosa se ha llamado *azúcar invertido*. (Casi toda la miel es azúcar invertido; las abejas proporcionan la invertasa.) Mientras (+)-sacarosa tiene una rotación específica de +66,5° y D-(+)-glucosa de +52,7°, D-(−)-fructosa tiene una muy negativa: −92.4°, lo que da un valor negativo neto para la rotación específica de la mezcla. (Debido a sus rotaciones opuestas y a su importancia como componentes de la (+)-sacarosa, a la (+)-glucosa y (−)-fructosa se les llama habitualmente **dextrosa** y **levulosa**, respectivamente.)

(+)-Sacarosa está formada por una unidad D-glucosa y otra D-fructosa. Debido a que no hay un carbonilo «libre», debe ser tanto un D-glucósido como un D-fructósido. Es evidente que las dos unidades de hexosas se hallan unidas por un enlace glicosídico entre C-1 de la glucosa y C-2 de la fructosa, pues éste es el único modo de bloquear *ambas* funciones carbonílicas con una sola unión.

La determinación de la estereoquímica de las uniones D-glucosídica y D-fructosídica se complica por el hecho de que ambas se hidrolizan al mismo tiempo. El peso de la evidencia, incluyendo los resultados de estudios con rayos X y, finalmente, la síntesis de (+)-sacarosa

(1953), permite concluir que (+)-sacarosa es un *beta*-D-fructósido y un *alfa*-D-glucósido. (La síntesis de sacarosa, lograda por R. U. Lemieux, de la Universidad de Alberta, ha sido descrita como «el Monte Everest de la química orgánica».)



(+)-Sacarosa
α-D-Glucopiranosil-β-D-fructofuranósido
β-D-Fructofuranosil-α-D-glucopiranósido
(no hay anómeros; *no sufre mutarrotación*)

La metilación e hidrólisis indican que la (+)-sacarosa contiene una unidad D-glucopiranosa y otra D-fructofuranosa. [Esta presencia inesperada del anillo furanósico de cinco átomos, relativamente raro, causó un sinfín de dificultades, tanto en la comprobación de la estructura como en la síntesis de (+)-sacarosa.] Es igualmente correcto denominar a la (+)-sacarosa α-D-glucopiranosil-β-D-fructofuranósido, o β-D-fructofuranosil-α-D-glucopiranósido.

39.6 Polisacáridos

Los polisacáridos son compuestos constituidos por muchas unidades de monosacáridos: moléculas, cientos e incluso miles de ellas. Estas unidades se mantienen unidas por enlaces glicosídicos que pueden romperse por hidrólisis, al igual que los disacáridos.

Los polisacáridos son polímeros naturales que pueden considerarse derivados de aldosas o cetosas por una reacción de polimerización por condensación. Un polisacárido derivado de hexosas, por ejemplo, tiene la fórmula general $(C_6H_{10}O_5)_n$. Es evidente que esta fórmula dice muy poco sobre la estructura del polisacárido. Es necesario conocer la naturaleza de estas unidades monosacáridas y también su número por molécula; el tipo de unión entre ellas y si las moléculas así formadas son de cadena recta o ramificada, doblada o enrollada.

Celulosa y **almidón** son los polisacáridos más importantes. Ambos se producen en vegetales por medio del proceso de fotosíntesis a partir dióxido de carbono y agua, y los dos están constituidos por unidades de D-(+)-glucosa. La celulosa es el principal material estructural de los vegetales, confiriéndoles rigidez y forma. Es probablemente la materia orgánica de más amplia distribución. El almidón es la reserva alimenticia de los vegetales, y se halla preponderantemente en sus semillas. Tiene mayor solubilidad en agua que la celulosa, se hidroliza con mayor facilidad y, en consecuencia, es más digerible.

Tanto celulosa como almidón son de suma importancia para nosotros. En términos generales, se puede afirmar que empleamos estas sustancias de forma muy similar a como lo hacen las plantas. Se usa la celulosa por sus propiedades estructurales; como madera para casas, como algodón o rayón para el vestido, como papel para comunicaciones o embalajes. El almidón se utiliza como alimento: papas, maíz, trigo, arroz, mandioca, etc.

39.7 Almidón

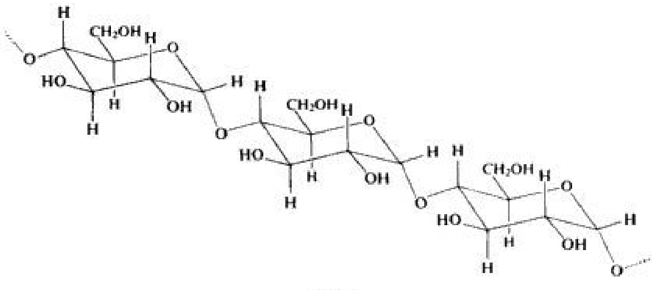
El almidón se halla en forma de gránulos y tiene el tamaño y forma característicos de la planta de la cual se obtiene. Cuando están intactos, los gránulos son insolubles en agua fría; si se rompe su membrana externa al ser molidos, estos gránulos se hinchan en agua fría y forman un gel. Cuando se tratan los gránulos enteros con agua tibia, ésta se difunde a través de sus membranas y extrae una parte del almidón. En agua caliente se hinchan a tal extremo que revientan.

El almidón contiene generalmente alrededor del 20 % de una fracción soluble en agua, llamada **amilosa**, y el 80 % de una insoluble, conocida como **amilopectina**. Ambas fracciones parecen corresponder a dos carbohidratos diferentes, de peso molecular elevado y fórmula $(C_6H_{10}O_5)_n$. Por tratamiento con ácido o por la acción de enzimas, los componentes del almidón se hidrolizan lentamente, dando sucesivamente dextrina (una mezcla de polisacáridos de bajo peso molecular), (+)-maltosa y, finalmente, D-(+)-glucosa. (Una mezcla de todo esto se encuentra en el jarabe de cereal, por ejemplo.) Tanto amilosa, como amilopectina, están constituidas por unidades de D-(+)-glucosa, pero difieren en tamaño y forma molecular.

39.8 Estructura de la amilosa. Análisis de grupos terminales

Por hidrólisis, amilosa da (+)-maltosa como único disacárido, y da D-(+)-glucosa como único monosacárido. Se ha justificado este resultado proponiéndose que la amilosa está compuesta por cadenas de muchas unidades D-(+)-glucosa, cada una de ellas unida a la siguiente mediante un enlace glicosídico *alfa* al C-4 de ella.

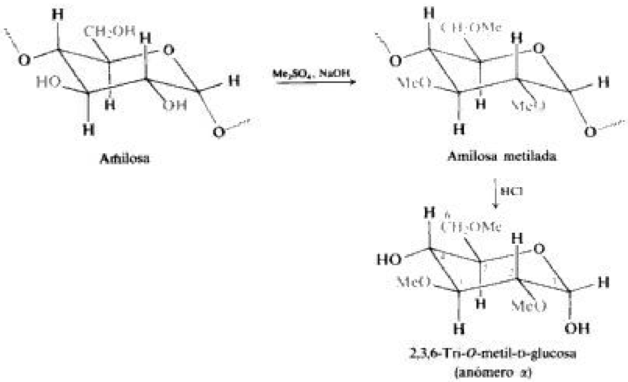
Para amilosa es concebible una estructura en la que alternan regularmente uniones α y β. Sin embargo, un compuesto de dicha estructura debería dar (+)-celobiosa, además de (+)-maltosa, al ser hidrolizado, a menos que sea mucho más veloz la ruptura de los enlaces β que la hidrólisis de los α. Puesto que la hidrólisis del enlace β en (+)-celobiosa es, de hecho, más lenta que la del α en (+)-maltosa, una estructura así parece poco probable.



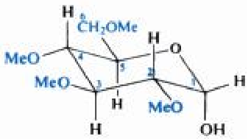
Amilosa
(se suponen conformaciones silla)

¿Cuántas de estas unidades α-D-(+)-glucosa hay por molécula de amilosa y cuáles son las formas de estas grandes moléculas? Estas son preguntas difíciles de contestar, por lo que los intentos para encontrarles respuesta han recurrido a métodos físicos, como análisis por rayos X, microscopia electrónica, mediciones de presión osmótica y viscosidad, y comportamiento en una ultracentrífuga.

Se ha obtenido información valiosa en cuanto al tamaño molecular y forma por combinación de la metilación e hidrólisis, tan efectiva en el estudio de las estructuras de disacáridos. D-(+)-glucosa, un monosacárido, tiene cinco grupos —OH libres y forma un derivado pentametilado: metil-tetra-*O*-metil-D-glucopiranósido. Cuando se unen dos unidades D-(+)-glucosa como en (+)-maltosa, cada una de ellas tiene cuatro grupos —OH libres, formándose un derivado octametilado. Si cada unidad D-(+)-glucosa de la amilosa está unida a dos más sólo tiene tres grupos —OH libres, por lo que la metilación de amilosa debería dar un compuesto con tres grupos $—OCH_3$ por unidad glucosa solamente. ¿Cuál es la realidad?



Amilosa → Amilosa metilada → 2,3,6-Tri-*O*-metil-D-glucosa (anómero α)



2,3,4,6-Tetra-*O*-metil-D-glucosa
(anómero α)

Cuando se metila amilosa y luego se hidroliza, se obtiene 2,3,6-tri-*O*-metil-D-glucosa, como era de suponer, pero también se encuentra algo de 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucosa, que llega a un 0.2-0.4 % del producto total. El estudio de la estructura de la amilosa indica que esto también es de esperar, por lo que surge un principio importante: el del **análisis de grupos terminales** (Fig. 39.3).

Cada unidad D-glucosa de la amilosa está enlazada a otras dos, una mediante el C-1 y la otra por el C-4, y con C-5 comprometido en el anillo piranósico en todas ellas, de lo que resulta que para la metilación se dispone de tres grupos —OH libres, en C-2, C-3 y C-6. Sin embargo, éste no es el caso para *todas* las unidades D-glucosa. A menos que la cadena de amilosa sea cíclica, debe haber dos extremos: uno de ellos debe poseer una unidad D-glucosa con un grupo aldehído «libre», mientras que en el otro debe hallarse una unidad con un —OH libre en C-4, que deberá metilarse en *cuatro* grupos —OH, dando una molécula de 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucosa al final de la hidrólisis.

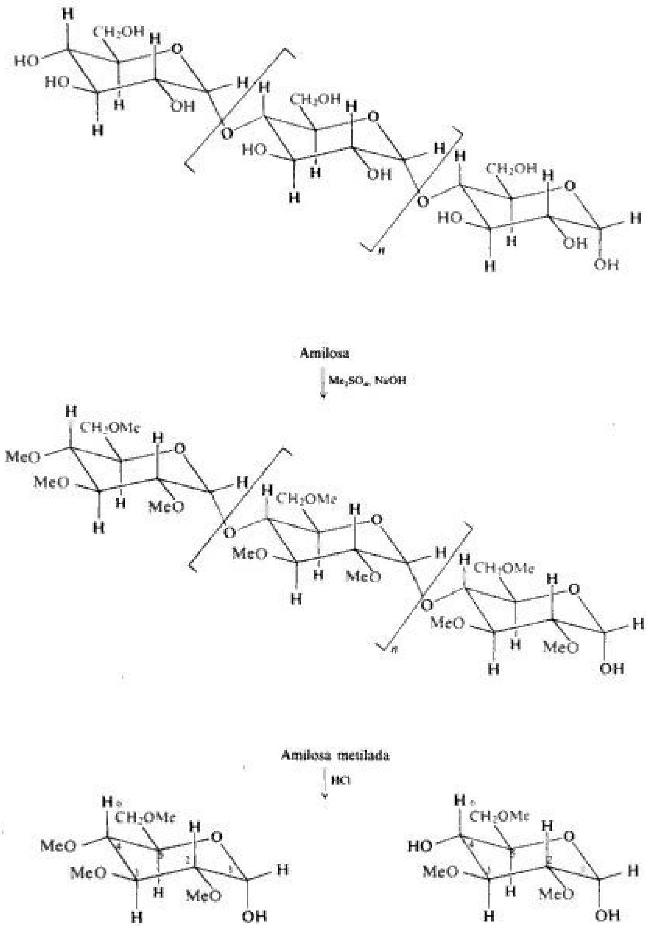
En consecuencia, cada molécula de amilosa completamente metilada que se hidroliza debe liberar una molécula de 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucosa; se puede calcular la longitud de la cadena amilósica partiendo del número de moléculas de tri-*O*-metil-D-glucosa que se forman *junto con* cada molécula del compuesto tetrametilado.

Este es un ejemplo del empleo del análisis de grupos terminales para determinar la longitud de una cadena. Una metilación que rinde el 0.25 % de tetra-*O*-metil-D-glucosa indica que por cada grupo terminal (con un —OH libre en C-4) hay unas 400 unidades en la cadena.

Los métodos físicos, sin embargo, sugieren que las cadenas son aún más largas: los pesos moleculares abarcan desde 150 000 hasta 600 000, lo que indica 1000 a 4000 unidades de glucosa por molécula. Es evidente que durante la etapa de la metilación se produce alguna degradación de las cadenas: la hidrólisis de sólo unas pocas uniones glicósidas en el medio alcalino rompería la cadena en fragmentos mucho más cortos.

En resumen, se cree que la amilosa está constituida por largas cadenas, cada una de las cuales contiene 1000 o más unidades de D-glucosa ligadas entre sí por enlaces α, como en la (+)-maltosa. La cadena se ramifica muy poco o nada.

Amilosa es la fracción del almidón que da el color intensamente azul con yodo. El análisis por rayos X indica que su cadena se halla enrollada en forma de espiral (como una escalera de caracol), en cuyo interior hay espacio suficiente para acomodar una molécula de yodo. El color azul se debe a las moléculas de yodo atrapadas.



2,3,4,6-Tetra-*O*-metil-D-glucosa
rendimiento 0.3 %

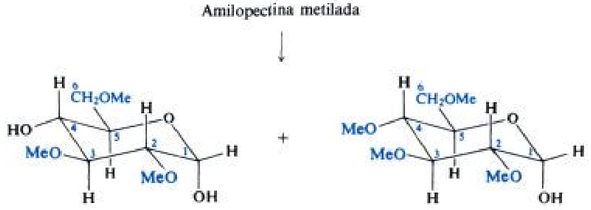
y

2,3,6-Tri-*O*-metil-D-glucosa
(n + 1) moléculas

Fig. 39.3 Análisis de grupos terminales. Hidrólisis de amilosa metilada. Unidad terminal de molécula larga da 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucosa; otras unidades dan 2,3,6-tri-*O*-metil-D-glucosa.

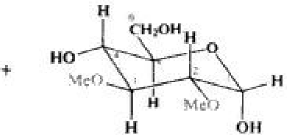
39.9 Estructura de la amilopectina

La hidrólisis de amilopectina da (+)-maltosa como único disacárido; la metilación e hidrólisis da principalmente 2,3,6-tri-*O*-metil-D-glucosa. La amilopectina está constituida, al igual que la amilosa, por cadenas de unidades de D-glucosa, cada una de ellas unida al C-4



2,3,6-Tri-*O*-metil-D-glucosa
~90 %

2,3,4,6-Tetra-*O*-metil-D-glucosa
~5 %



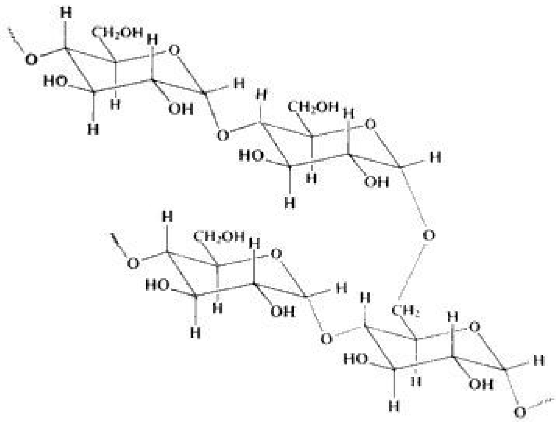
2,3-Di-*O*-metil-D-glucosa
~5 %

de la siguiente por un enlace glicosídico *alfa*. Sin embargo, su estructura es más compleja que la de amilosa.

Los pesos moleculares determinados por métodos físicos indican que hay hasta un millón de unidades de D-glucosa por molécula. No obstante, la hidrólisis de amilopectina metilada da hasta un 5 % de 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucosa, lo que indicaría sólo 20 unidades por cadena. ¿Cómo reconciliar estos hechos con la misma estructura?

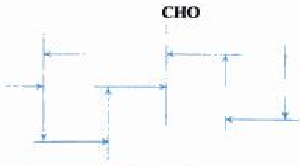
La respuesta es la siguiente: junto con los compuestos tri y tetrametilados, la hidrólisis da 2,3-di-*O*-metil-D-glucosa, en cantidad aproximadamente igual a la del derivado tetrametilado.

Amilopectina tiene una estructura muy ramificada formada por varios centenares de cadenas cortas de unas 20 a 25 unidades de D-glucosa cada una. Un extremo de cada una de estas cadenas se une con un C-1 al C-6 de la cadena siguiente.



Amilopectina
(se suponen conformaciones silla)

Esquemáticamente, se cree que la molécula de amilopectina se parece a lo siguiente:



Amilopectina

Glicógeno, la sustancia con la que se almacena carbohidratos en animales para ser liberados cuando el metabolismo los exige, tiene una estructura muy similar a la de amilopectina, salvo que las moléculas son aparentemente más ramificadas y tienen cadenas más cortas (12-18 unidades D-glucosa en cada una).

39.10 Ciclodextrinas

Cuando se trata almidón con una enzima en particular (la amilasa de *Bacillus macerans*) se genera una mezcla de *ciclodextrinas* que son polisacáridos de peso molecular bajo y que pertenecen a la clase denominada *oligosacáridos* (*oligo* = unos pocos).

Una ciclodextrina consta de seis, siete, ocho o más unidades D-glucosa, unidas mediante enlaces *alfa*-1,4, de modo que forman un anillo: un brazalete de cadena, en el que cada eslabón es hexágono piranósico. Estos anillos tienen forma de rosca, muy similar a la de los éteres corona (Sec. 19.10), pero con varias diferencias importantes. La menor de ellas, α-ciclodextrina, tiene un diámetro aproximadamente doble que el de 18-corona-6, y su agujero (4.5 Å de apertura) es más o menos el doble de ancho.

Este agujero es ligeramente cónico, de manera que la molécula adquiere la forma de un pequeño balde al que se le ha arrancado el fondo (véase Fig. 39.4). Sus lados los representan un lazo de seis o más hexágonos, cada uno ubicado aproximadamente en el plano de los lados; la profundidad del balde es así el ancho del anillo piranósico. Por fuera de él, en torno

Fig. 39.4 Representación esquemática de α-ciclodextrina. Los —OH secundarios apuntan hacia afuera en el borde «superior»; los $—CH_2OH$ se dirigen hacia afuera en torno al borde «inferior». La cavidad está rodeada con los C—H y O glicosídicos, en tres bandas superpuestas.

al borde «superior» mayor, se hallan los —OH secundaros de C-2 y C-3; en torno al borde menor, «inferior», se hallan los —OH primarios de C-6, esto es, los grupos $—CH_2OH$. El interior del balde consta de tres bandas superpuestas: dos de unidades C—H y, en medio, una de unidades O glicosídicas.

Al igual que un éter corona, una ciclodextrina puede actuar como molécula anfitrión-huésped. De hecho, fue en relación con esta propiedad de ciclodextrinas como se reconoció originalmente el fenómeno conocido ahora como la relación anfitrión-huésped. Sin embargo, en contraposición con un éter corona, una ciclodextrina tiene un exterior polar hidrófilo, mientras que su interior es lipófilo y relativamente no polar, lo que conduce de manera natural a dos resultados importantes: (a) una ciclodextrina admite en su interior lipófilo una molécula orgánica no polar como huésped, en vez de un ion; y (b) su exterior hidrófilo confiere al complejo resultante solubilidad en agua. La bondad del acomodo de la molécula huésped depende de su tamaño y polaridad, y del tamaño de la ciclodextrina particular que se use.

Ciclodextrinas pueden utilizarse para catalizar reacciones orgánicas, a menudo con regioselectividad y cierto grado de estereoselectividad, y como modelos relativamente simples mediante los cuales pueden estudiarse las acciones de enzimas, quizá su empleo más importante.

Los efectos de ciclodextrinas sobre reacciones químicas pueden manifestarse de varias maneras.

(a) Simplemente pueden ocultar ciertas partes de una molécula huésped y exponer otras.

(b) Pueden modificar la conformación del huésped.

(c) Su alineamiento lipófilo proporciona un medio no polar para el huésped, pero dentro de un disolvente polar.

(d) Sus grupos —OH pueden participar en la reacción: ya sea directamente —como bases y nucleófilos, o como sitios para puentes de hidrógeno—, o bien por medio de intermediarios transitorios (ésteres, por ejemplo) generados por reacción con el anfitrión o con el reactivo atacante.

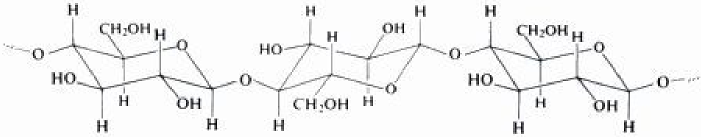
La utilidad particular de ciclodextrinas como modelos de enzimas se debe al hecho de

que *ligan* primero el sustrato, como las enzimas (véase, por ejemplo, Sec. 41.2), y luego *actúan*

39.11 Estructura de la celulosa

La celulosa es el componente principal de las fibras de madera y de las plantas: el algodón, por ejemplo, es celulosa casi pura. Es insoluble en agua e insípida, y es un carbohidrato no reductor. Estas propiedades se deben, en parte al menos, a su elevadísimo peso molecular.

La celulosa tiene la fórmula $(C_6H_{10}O_5)_n$. La hidrólisis completa con ácidos produce D-(+)-glucosa como único monosacárido. La hidrólisis de celulosa completamente metilada da un elevado rendimiento de 2,3,6-tri-*O*-metil-D-glucosa; por tanto, como el almidón, la celulosa está constituida por cadenas de unidades D-glucosa, cada una de ellas unidas por glicosídico al C-4 de la siguiente.



Celulosa

Sin embargo, la celulosa difiere del almidón en la configuración de la unión glicosídica. Por tratamiento de la celulosa con anhídrido acético y ácido sulfúrico se obtiene octa-*O*-acetilcelobiosa. Hay pruebas de que todos los enlaces glicosídicos de la celulosa son *beta*, como los de la (+)-celobiosa.

Métodos físicos dan pesos moleculares para la celulosa que oscilan entre 250 000 y 1 000 000 o más. Es probable que haya por lo menos 1500 unidades de glucosa por molécula. El análisis de grupos terminales por metilación y por oxidación con ácido peryódico indica una longitud de cadenas de 1000 unidades o más de glucosa. El análisis por rayos X y la

microscopia electrónica sugieren que estas largas cadenas se agrupen lado a lado en haces que indudablemente se mantienen por medio de puentes de hidrógeno entre los numerosos grupos —OH vecinos. Estos haces se tuercen entre sí formando estructuras semejantes a cuerdas, que se agrupan para generar fibras visibles. En la madera, estas «cuerdas» de celulosa están encajadas en lignina, generando estructuras que han sido comparadas al hormigón armado.

39.12 Reacciones de la celulosa

Hemos visto que las uniones glicosídicas de la celulosa se rompen por la acción de ácidos, con lo que cada una de sus moléculas genera muchas de D-(+)-glucosa. Aquí se verán brevemente las reacciones de la celulosa que dejan su cadena esencialmente intacta. Cada unidad de glucosa tiene en la celulosa tres grupos —OH libres: son éstas las posiciones donde ocurren las reacciones.

Estas reacciones de la celulosa, que se realizan para modificar las propiedades de un polímero asequible, barato y ya terminado, son de enorme importancia industrial.

39.13 Nitrato de celulosa

Como todo alcohol, la celulosa forma ésteres: el tratamiento con una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico la convierten en *nitrato de celulosa*, cuyas propiedades y usos dependen del grado de nitración.

Algodón-pólvora, que se emplea en la manufactura de pólvora sin humo, es celulosa casi completamente nitrada, por lo que suele llamarse *trinitrato de celulosa* (tres grupos nitrato por unidad de glucosa).

Piroxilina es un material incompletamente nitrado que contiene entre dos y tres grupos nitrato por unidad de glucosa. Se emplea en la manufactura de plásticos, como celuloide y colodión, en películas fotográficas y lacas. Tiene la desventaja de ser inflamable. Al arder, da óxidos de nitrógeno muy tóxicos.

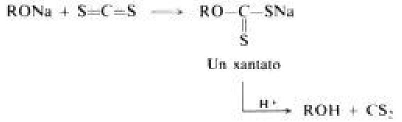
39.14 Acetato de celulosa

La celulosa se convierte en triacetato en presencia de anhidrido acético, ácido acético y un poco de ácido sulfúrico. La hidrólisis parcial elimina algunos de los grupos acetato, degrada la cadena a fragmentos más pequeños (de 200 a 300 unidades cada uno) y genera *acetato de celulosa* (aproximadamente un *di*acetato), de enorme importancia comercial.

El acetato de celulosa es menos inflamable que el nitrato, por lo que ha reemplazado a este último en muchas de sus aplicaciones: en películas fotográficas de seguridad, por ejemplo. Cuando se fuerza una solución de acetato de celulosa en acetona por los agujeros finos de una tobera hilandera, se evapora el disolvente, formando filamentos sólidos. Los hilos hechos de estos filamentos son el material conocido como *rayón al acetato*.

39.15 Rayón. Celofán

Cuando se trata un alcohol con disulfuro de carbono e hidróxido de sodio, se obtiene un compuesto conocido como *xantato*. Al tratar el xantato con ácido acuoso, se regeneran los compuestos originales.



La celulosa sufre una reacción análoga para formar *xantato de celulosa*, soluble en álcali para formar una dispersión coloidal viscosa que recibe por ello el nombre de *viscosa*.

Al forzar viscosa a través de una tobera hilandera a un baño ácido, se regenera la celulosa en forma de filamentos finos, que pueden hilarse para dar un material conocido como *rayón*. Hay otros procesos para la obtención de rayón, pero el de la viscosa sigue siendo el más importante.

Si se fuerza viscosa por una ranura estrecha, se regenera la celulosa como láminas delgadas que, suavizadas con glicerol, se emplean como películas protectoras (celofán).

A pesar de que acostumbra a describirse el rayón y celofán como «celulosa regenerada», éstos están constituidos por cadenas mucho más cortas que las de la celulosa original, lo que se debe a una degradación por el tratamiento alcalino.

39.16 Eteres de la celulosa

La celulosa se alquila industrialmente por la acción de cloruros de alquilo (son más baratos que los sulfatos) en presencia de álcali. En estas reacciones es inevitable que las cadenas sufran una degradación considerable.

Los éteres metílicos, etílicos y bencílicos de celulosa son importantes en la producción de textiles, películas y gran variedad de objetos plásticos.

PROBLEMAS

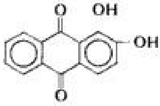
1. (+)-*Gentiobiosa*, $C_{12}H_{22}O_{11}$, se encuentra en las raíces de la genciana. Es un azúcar reductor, forma una osazona, sufre mutarrotación y es hidrolizada por ácidos acuosos, o por emulsina, a D-glucosa. La metilación de (+)-gentiobiosa, seguida de hidrólisis, da 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucosa. ¿Cuáles son la estructura y el nombre sistemático de (+)-gentiobiosa?

2. (a) (+)-*Trehalosa*, $C_{12}H_{22}O_{11}$, un azúcar no reductor que se encuentra en las setas jóvenes, sólo da D-glucosa al ser hidrolizada con ácido acuoso o con maltasa. La metilación da un derivado octa-*O*-metílico que, por hidrólisis, sólo da 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucosa. ¿Cuáles son la estructura y el nombre sistemático de (+)-trehalosa?

(b) (−)-*Isotrehalosa* y (+)-*neotrehalosa* son similares a la trehalosa en la mayoría de los aspectos. Sin embargo, isotrehalosa es hidrolizada tanto por emulsina como por maltasa, mientras que

neotrehalosa sólo lo es por emulsina. ¿Cuáles son las estructuras y los nombres sistemáticos de estos dos carbohidratos?

3. De la raíz de la granza se obtiene *ácido ruberítrico*, $C_{25}H_{26}O_{13}$, un glicósido no reductor cuya hidrólisis completa libera *alizarina* ($C_{14}H_8O_4$), D-glucosa y D-xilosa; la hidrólisis graduada da alizarina y *primeverosa* $C_{11}H_{20}O_{10}$. La oxidación de ésta con agua de bromo, seguida de hidrólisis, da ácido D-glucónico y D-xilosa. La metilación de primeverosa, seguida de hidrólisis, da 2,3,4-tri-*O*-metil-D-xilosa y 2,3,4-tri-*O*-metil-D-glucosa.



Alizarina

¿Qué estructuras son posibles para ácido ruberítrico? ¿Cómo podrían resolverse las posibles incertidumbres?

4. (+)-*Rafinosa*, un azúcar no reductor que se encuentra en melazas de remolacha, tiene la fórmula $C_{18}H_{32}O_{16}$. Su hidrólisis ácida da D-fructosa, D-galactosa y D-glucosa; la hidrólisis enzimática con α-galactosidasa da D-galactosa y sacarosa, mientras que con invertasa (una enzima que hidroliza sacarosa) se obtiene D-fructosa y *melibiosa*, un disacárido.

La metilación de rafinosa, seguida de hidrólisis, da 1,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-fructosa, 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-galactosa y 2,3,4-tri-*O*-metil-D-glucosa.

¿Cuáles son las estructuras de la rafinosa y de la melibiosa?

5. (+)-*Melezitosa*, un azúcar no reductor que se encuentra en la miel, tiene la fórmula $C_{18}H_{32}O_{16}$. La hidrólisis ácida da D-fructosa y dos moles de D-glucosa; una hidrólisis parcial da D-glucosa y *turanosa*, un disacárido. La hidrólisis con maltasa da D-glucosa y D-fructosa, mientras que con otra enzima da sacarosa.

La metilación de melezitosa, seguida de hidrólisis, da 1,4,6-tri-*O*-metil-D-fructosa y dos moles de 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucosa.

(a) ¿Qué estructura para melezitosa concuerda con estos resultados? ¿Cuál es la estructura de la turanosa?

Melezitosa reacciona con cuatro moles de HIO_4 para dar dos de ácido fórmico, pero nada de formaldehído.

(b) Demuéstrese que la ausencia de formaldehído significa que la unidad fructosa puede tener una estructura furanósica o piranósica, mientras que las unidades glucosa pueden ser piranosas o septanosas (anillo de siete átomos).

(c) ¿Cuántos moles de HIO_4 se consumirían y cuántos moles de ácido fórmico se producirían si las dos unidades glucosa tuvieran anillos de septanosa? (d) Respóndase a (c) para un anillo de septanosa y uno de piranosa. (e) Respóndase a (c) para dos anillos piranósicos. (f) ¿Qué puede decirse con respecto al tamaño de los anillos en las unidades de glucosa?

(g) Respóndase a (c) para un anillo piranósico en la unidad fructosa; para un anillo furanósico.

(h) ¿Qué puede decirse con respecto al tamaño del anillo en la unidad fructosa?

(i) ¿Concuerdan los resultados de la oxidación con la estructura que le haya asignado a la melezitosa en (a)?

6. El azúcar (+)-*panosa* fue aislado por primera vez por S. C. Pan y colaboradores (Joseph E. Seagram and Sons, Inc.) de un cultivo de *Aspergillus niger* en maltosa. Panosa tiene un peso molecular de alrededor de 475-500. Su hidrólisis da glucosa, maltosa y un isómero de ésta llamado isomaltosa. La metilación e hidrólisis de panosa produce 2,3,4-tri y 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucosa en cantidades esencialmente equimolares. Se considera que la rotación muy positiva de la panosa excluye la posibilidad de enlaces *β*.

(a) ¿Cuántas unidades monosacáridas constituyen una molécula de panosa? ¿De cuántas formas diferentes pueden ordenarse?

(b) La oxidación de panosa a ácido aldónico, seguida de hidrólisis, *no* da maltosa; la reducción de panosa a panitol, seguida de hidrólisis, da glucitol y maltitol (el producto de la reducción de maltosa). ¿Puede escribirse ahora una estructura única para panosa? ¿Cuál es la estructura de isomaltosa?

(c) Es posible aislar panosa e isomaltosa de los productos de la hidrólisis parcial de amilopectina. ¿Qué relación tiene esto con la estructura de amilopectina?

7. Se puede oxidar celulosa con N_2O_4 a $[(C_5H_7O_4)COOH]_n$. (a) ¿Cuál es la estructura de este producto? (b) ¿Qué daría por hidrólisis de la cadena? ¿Cuál es el nombre de este producto de la hidrólisis?

(c) El producto de la oxidación en (a) se descarboxila con facilidad a $(C_5H_8O_4)_n$. ¿Qué daría éste por hidrólisis de la cadena? ¿Cuál es el nombre del producto de la hidrólisis? ¿Se trata de un compuesto D o L?

8. Sugiéranse fórmulas estructurales para los siguientes polisacáridos, sin considerar los enlaces glicosídicos:

(a) Un *arabano* de cáscaras de cacahuete da L-arabinosa por hidrólisis. La metilación, seguida de hidrólisis, da cantidades equimolares de 2,3,5-tri-*O*-metil-L-arabinosa, 2,3-di-*O*-metil-L-arabinosa y 3-*O*-metil-L-arabinosa.

(b) Un *manano* de levadura sólo da D-manosa por hidrólisis. La metilación, seguida de hidrólisis, da 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-manosa, 2,4,6-tri-*O*-metil-D-manosa, 3,4,6-tri-*O*-metil-D-manosa y 3,4-di-*O*-metil-D-manosa, en proporción molecular de 2:1:1:2, junto con cantidades pequeñas de 2,3,4-tri-*O*-metil-D-manosa.

9. Cuando se hierve un *xilano* (véase Problema 39.17, Sec. 39.9) con ácido clorhídrico diluido y luego se somete a un arrastre con vapor, se separa un líquido de olor agradable, *furfural*, $C_5H_4O_2$, que da resultados positivos con los reactivos de Tollens y Schiff; forma una oxima y una fenilhidrazona, pero no una osazona. Furfural es oxidable con $KMnO_4$, dando A, $C_5H_4O_3$, soluble en bicarbonato de sodio acuoso.

Se puede descarboxilar el compuesto A para obtener B, C_4H_4O, que se transforma a C, C_4H_8O, por hidrogenación. C no da pruebas para grupos funcionales, salvo la de solubilidad en H_2SO_4 concentrado y frío; las pruebas de insaturación con $KMnO_4$ diluido y Br_2/CCl son negativas.

Un tratamiento prolongado de C con HCl da D, $C_4H_8Cl_2$, que con KCN da E, $C_6H_8N_2$. Se puede hidrolizar E a F, $C_6H_{10}O_4$, que resulta ser ácido adípico.

¿Cuál es la estructura del furfural? ¿De los compuestos A a E?

10. Dése una estructura posible para cada uno de los polisacáridos siguientes:

(a) *Acido algínico*, de algas marinas, se emplea como espesante para helados y otros alimentos. La hidrólisis sólo da ácido D-manurónico. La metilación, seguida de hidrólisis, da ácido 2,3-di-*O*-metil-D-manurónico. (Acido manurónico es $HOOC(CHOH)_4CHO$.) Se cree que los enlaces glicosídicos del ácido algínico son *beta*.

(b) *Acido péctico* es el constituyente principal de la *pectina*, que permite la formación de jaleas de frutas y bayas. La metilación del ácido péctico, seguida de hidrólisis, sólo da ácido 2,3-di-*O*-metil-D-galacturónico. Se cree que los enlaces glicosídicos del ácido péctico son *alfa*.

(c) Para el crecimiento de microorganismos se usa *agar* de algas marinas. La hidrólisis da una proporción molar 9:1:1 de D-galactosa, L-galactosa y ácido sulfúrico. La metilación, seguida de hidrólisis, da 2,4,6-tri-*O*-metil-D-galactosa, 2,3-di-*O*-metil-L-galactosa y ácido sulfúrico en la misma proporción 9:1:1. ¿Qué indeterminaciones hay en la estructura que se propone?

11. El constituyente principal de la cápsula que rodea al neumococo tipo III, y que es la sustancia responsable de la especificidad de sus reacciones antígeno-anticuerpo, es un polisacárido (peso molecular de 150 000, aproximadamente). La hidrólisis produce cantidades equimolares de D-glucosa y ácido D-glucurónico, $HOOC(CHOH)_4CHO$; la hidrólisis cuidadosa da ácido celobiurónico (el urónico relacionado con celobiosa). La metilación, seguida de hidrólisis, da cantidades equimolares de 2,3,6-tri-*O*-metil-D-glucosa y ácido 2,4-di-*O*-metil-D-glucurónico.

¿Cuál es la estructura probable para este polisacárido?

12. Escríbanse estructuras para los compuestos G a J:
amilosa + HIO_4 $\longrightarrow$ G + un poco de HCOOH y HCHO
G + agua de bromo $\longrightarrow$ H
H + H_2O, H^+ $\longrightarrow$ I($C_4H_8O_5$) + J ($C_2H_2O_3$)

13. (a) Indíquese lo que sucede con la celulosa si se trata con HIO_4. (b) ¿Cómo podría utilizarse esta reacción para determinar la longitud de cadenas? (c) Si la oxidación de una muestra de 203 mg de celulosa con HIO_4 da 0.0027 milimoles de HCOOH, ¿cuál es la longitud de la cadena de celulosa?

14. La cloración aromática no sólo puede realizarse con ácido hipocloroso, HOCl (problema 14.5, Sec. 14.11), sino también con hipohalogenitos de alquilo, ROCl, que se forman en la reacción entre alcoholes y HOCl.

(a) Desarróllense todos los pasos de un mecanismo probable para la cloración, catalizada por ácido, de anisol mediante hipoclorito de *t*-butilo, *t*-BuOCl.

(b) La cloración de anisol con HOCl o *t*-BuOCl da una mezcla de *o*- y *p*-cloroanisoles. En presencia de α-ciclodextrina, sin embargo, la cloración con HOCl da casi exclusivamente el producto *para*, más rápida que en ausencia de la ciclodextrina. ¿Cómo podrían explicarse la regioselectividad y el aumento de la rapidez?

(c) Una α-ciclodextrina metilada en todas sus posiciones C-2 y C-6, ejerce un efecto comparable al de la ciclodextrina no metilada. Dése una respuesta más específica para la respuesta a la parte (b).

Aminoácidos y proteínas

40.1 Introducción

El nombre **proteína** proviene de la palabra griega *proteios*, que significa *lo primero*. Este nombre está bien elegido. Entre todos los compuestos químicos, ciertamente hay que considerar a las proteínas como las más importantes, puesto que son las sustancias de la vida.

Las proteínas constituyen gran parte del cuerpo animal: lo mantienen como unidad y lo hacen funcionar. Se las encuentra en toda célula viva. Son el material principal de la piel, los músculos, tendones, nervios y la sangre, enzimas, anticuerpos y muchas hormonas. (Sólo los ácidos nucleicos que controlan la herencia pueden desafiar la posición de las proteínas. Además, aquellos dirigen la síntesis de éstas.)

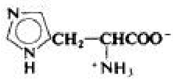
Desde un punto de vista químico, las proteínas son polímeros grandes. Son poliamidas, y los monómeros de los cuales se derivan son los ácidos α-aminocarboxílicos. Una sola molécula proteínica contiene cientos, e incluso miles, de unidades de aminoácidos, que pueden ser de unos 20 tipos diferentes. El número de combinaciones distintas, es decir, el número de moléculas proteínicas diferentes que pueden existir, es casi infinito. Es probable que se necesiten decenas de miles de proteínas diferentes para formar y hacer funcionar un organismo animal. Este conjunto de proteínas no es idéntico para un animal de tipo distinto.

En este capítulo se estudiará primero la química de aminoácidos y luego, brevemente, algo de la naturaleza de las proteínas que los constituyen. El propósito principal será conocer los métodos por los cuales se establecen las estructuras de estas moléculas tremendamente complejas, y también, cómo este trabajo se basa en los principios básicos de la teoría estructural orgánica: los conceptos de ángulos de enlace y las longitudes de éstos, el tamaño y forma de los grupos; los puentes de hidrógeno, la resonancia, la acidez y basicidad, la actividad óptica, su configuración y conformación.

40.2 Estructura de los aminoácidos

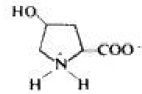
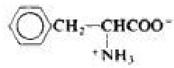
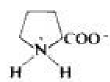
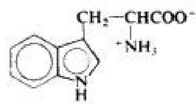
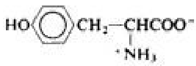
La tabla 40.1 da las estructuras y los nombres de 23 aminoácidos encontrados en proteínas. Algunos de ellos (marcados *e*) son *esenciales* y deben incluirse en la dieta de animales jóvenes

Tabla 40.1 AMINOACIDOS NATURALES

Nombre	Abreviatura	Fórmula
(+)-Alanina	Ala A	$CH_3-\underset{^{+}NH_3}{\underset{\vert}{C}}HCOO^-$
(+)-Arginina[e]	Arg R	$H_2N\underset{^{+}NH_2}{\underset{\Vert}{C}}NHCH_2CH_2CH_2-\underset{NH_2}{\underset{\vert}{C}}HCOO^-$
(−)-Asparagina	Asn N	$H_2NCOCH_2-\underset{^{+}NH_3}{\underset{\vert}{C}}HCOO^-$
Acido (+)-aspártico	Asp D	$HOOCCH_2-\underset{^{+}NH_3}{\underset{\vert}{C}}HCOO^-$
(−)-Cisteina	Cys C	$HSCH_2-\underset{^{+}NH_3}{\underset{\vert}{C}}HCOO^-$
(−)-Cistina	Cys—Cys	$^{-}OOC\underset{^{+}NH_3}{\underset{\vert}{C}}H-CH_2S-SCH_2-\underset{^{+}NH_3}{\underset{\vert}{C}}HCOO^-$
Acido (+)-glutámico	Glu E	$HOOCCH_2CH_2-\underset{^{+}NH_3}{\underset{\vert}{C}}HCOO^-$
(+)-Glutamina	Gln Q	$H_2NCOCH_2CH_2-\underset{^{+}NH_3}{\underset{\vert}{C}}HCOO^-$
Glicina	Gly G	$\underset{^{+}NH_3}{\underset{\vert}{C}}H_2COO^-$
(−)-Histidina[e]	His H	

[e] Aminoácido esencial

Tabla 40.1 AMINOACIDOS NATURALES (*continuación*)

Nombre	Abreviatura	Fórmula
(−)-Hidroxilisina	Hyl	$^{+}H_3NCH_2CH(OH)CH_2CH_2{-}CH(NH_2)COO^{-}$
(−)-Hidroxiprolina	Hyp	
(+)-Isoleucina[e]	Ile I	$CH_3CH_2CH(CH_3){-}CH(^{+}NH_3)COO^{-}$
(−)-Leucina[e]	Leu L	$(CH_3)_2CHCH_2{-}CH(^{+}NH_3)COO^{-}$
(+)-Lisina[e]	Lys K	$^{+}H_3NCH_2CH_2CH_2CH_2{-}CH(NH_2)COO^{-}$
(−)-Metionina[e]	Met M	$CH_3SCH_2CH_2{-}CH(^{+}NH_3)COO^{-}$
(−)-Fenilalanina[e]	Phe F	
(−)-Prolina	Pro P	
(−)-Serina	Ser S	$HOCH_2{-}CH(^{+}NH_3)COO^{-}$
(−)-Treonina[e]	Thr T	$CH_3CHOH{-}CH(^{+}NH_3)COO^{-}$
(−)-Triptófano[e]	Trp W	
(−)-Tirosina	Tyr Y	
(+)-Valina[e]	Val V	$(CH_3)_2CH{-}CH(^{+}NH_3)COO^{-}$

[e] Aminoácido esencial

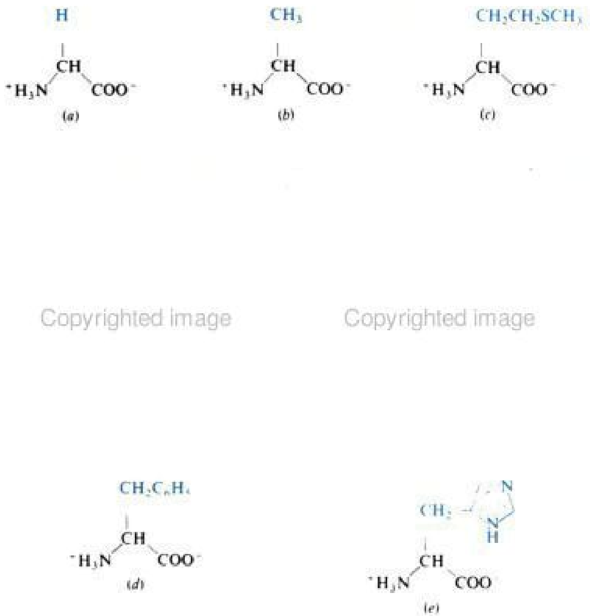


Fig. 40.1 Modelos de algunos aminoácidos, $^{+}H_3N\text{—}\overset{R}{\overset{|}{C}}H\text{—}COO^-$. (*a*) Glicina, (*b*) alanina, (*c*) metionina, (*d*) fenilalanina, (*e*) histidina. Todos contienen la misma estructura principal, aunque la çadena lateral, **R**, varia mucho. Las proteinas se forman con unidades de aminoácidos, la secuencia de las cadenas laterales, en particular, es la que confiere a las proteinas un conjunto de propiedades características.

para que su desarrollo sea apropiado. Evidentemente, estos aminoácidos no los puede sintetizar el animal de otros materiales que forman parte de su alimentación.

Puede observarse que todos estos ácidos son *alfa*-aminocarboxílicos. En dos casos (prolina e hidroxiprolina), el grupo amino forma parte de un anillo pirrolidínico. Esta característica común les confiere un conjunto de propiedades químicas que también les son comunes, entre las que destaca su capacidad para formar largas cadenas poliamídicas, características de proteínas. Se centrará la atención en estas propiedades comunes.

En otros aspectos, las estructuras de estos compuestos varían considerablemente. Además del grupo carboxilo y del grupo amino *alfa* con respecto a aquél, algunos de estos aminoácidos tienen un segundo carboxilo (por ejemplo, los ácidos aspártico y glutámico) u otro potencial en forma de carboxamida (por ejemplo, la asparagina). Estos se denominan *aminoácidos ácidos*. Otros contienen un segundo grupo básico que puede ser amino (lisina, por ejemplo), un guanidino (arginina), o el anillo del imidazol (histidina). Estos se denominan *aminoácidos básicos*. Algunos de los aminoácidos contienen sistemas bencénicos o heterocíclicos, grupos fenólicos o alcohólicos, o átomos de halógenos o de azufre. Cada uno de estos sistemas anulares o grupos funcionales sufre su propio conjunto característico de reacciones. (Véase Fig. 40.1.)

40.3 Aminoácidos como iones dipolares

Aunque corrientemente se indican los aminoácidos como estructuras que contienen un grupo amino y otro carboxilo, $H_2NCHR—COOH$, ciertas propiedades, tanto físicas como químicas, no concuerdan con dichas estructuras:

(a) A diferencia de las aminas y ácidos carboxílicos, los aminoácidos son sólidos cristalinos no volátiles que se funden con descomposición a temperaturas relativamente elevadas.

(b) Son insolubles en disolventes no polares, como éter de petróleo, benceno o éter; son apreciablemente solubles en agua.

(c) Sus soluciones acuosas se comportan como soluciones de sustancias de elevado momento dipolar.

(d) Las constantes de acidez y basicidad son extremadamente pequeñas para grupos —COOH y —NH_2. La glicina, por ejemplo, tiene $K_a = 1.6 \times 10^{-10}$ y $K_b = 2.5 \times 10^{-12}$, mientras que la mayoría de los ácidos carboxílicos tienen K_a del orden de 10^{-5}, y la mayoría de las aminas alifáticas una K_b de aproximadamente 10^{-4}.

Todas estas propiedades concuerdan bien con una estructura de ion dipolar para aminoácidos (I).

$$^{+}H_3N—CHR—COO^{-}$$

I

Aminoácidos: *iones dipolares*

Las propiedades físicas —punto de fusión, solubilidad, momento dipolar considerable— son precisamente las que deben suponer para una sal de este tipo. También se hacen comprensibles las propiedades de ácido-base si se entiende que la K_a medida se refiere en realidad a la acidez del ion amonio, RNH_3^+.

$$\underset{\text{Acido}}{^{+}H_3NCHRCOO^-} + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + H_2NCHRCOO^-$$

$$K_a = \frac{[H_3O^+][H_2NCHRCOO^-]}{[^+H_3NCHRCOO^-]}$$

y que K_b se refiere a la basicidad del anión carboxilato, $RCOO^-$.

$$\underset{\text{Base}}{^{+}H_3NCHRCOO^-} + H_2O \rightleftharpoons {}^{+}H_3NCHRCOOH + OH^-$$

$$K_b = \frac{[^+H_3NCHRCOOH][OH^-]}{[^+H_3NCHRCOO^-]}$$

En solución acuosa, la acidez y basicidad de un ácido y su base conjugada (CH_3COOH y CH_3COO^-, o $CH_3NH_3^+$ y CN_3NH_2, por ejemplo) se relacionan mediante la expresión $K_a \times K_b = 10^{-14}$, con la que puede calcularse que un K_a de $1{,}6 \times 10^{-10}$ para $—NH_3^+$ de la glicina significa $K_b = 6.3 \times 10^{-5}$ para $—NH_2$: un valor razonable para una amina alifática. De la misma forma, un K_b de 2.5×10^{-12} para $—COO^-$ de la glicina significa $K_a = 4 \times 10^{-3}$ para $—COOH$: un valor bastante normal para un ácido carboxílico que contiene un grupo $—NH_3^+$ y que atrae fuertemente electrones (un grupo que intensifica la acidez).

Cuando se alcaliniza una solución de un aminoácido, el ion dipolar I se convierte en el anión II; el ion hidróxido, que es la base más fuerte, le quita un protón al ion amonio y desplaza así la base más débil, la amina.

$$\underset{\substack{\text{I}\\\text{Acido más}\\\text{fuerte}}}{^{+}H_3NCHRCOO^-} + \underset{\substack{\text{Base más}\\\text{fuerte}}}{OH^-} \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{II}\\\text{Base más}\\\text{débil}}}{H_2NCHRCOO^-} + \underset{\substack{\text{Acido más}\\\text{débil}}}{H_2O}$$

Cuando se acidifica una solución de un aminoácido, se convierte el ion dipolar I en el catión III: el ácido más fuerte, H_3O^+, prescinde de un protón, pasándolo al carboxilato, con lo que desplaza al ácido carboxílico más débil.

$$\underset{\substack{\text{I}\\\text{Base más}\\\text{fuerte}}}{^{+}H_3NCHRCOO^-} + \underset{\substack{\text{Acido más}\\\text{fuerte}}}{H_3O^+} \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{III}\\\text{Acido más}\\\text{débil}}}{^{+}H_3NCHRCOOH} + \underset{\substack{\text{Base más}\\\text{débil}}}{H_2O}$$

En resumen, el grupo ácido de un aminoácido simple como la glicina no es el $—COOH$, sino el $—NH_3^+$; y el grupo básico es $—COO^-$, y no el $—NH_2$.

Hay que tener presente que los iones II y III, que contienen un grupo $—NH_2$ o —COOH libres, se encuentran en equilibrio con el ion dipolar I. En consecuencia, los aminoácidos dan reacciones que son características de aminas y ácidos carboxílicos. Por ejemplo, a medida que se consume el ion II, por reacción con cloruro de benzoílo, el *equilibrio se desplaza para proporcionar más de dicho ion, de modo que el aminoácido* termina benzoilándose por completo.

$$\underset{\text{II}}{H_2NCHRCOO^-} \underset{OH^-}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{I}}{{}^+H_3NCHRCOO^-} \underset{OH^-}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{III}}{{}^+H_3NCHRCOOH}$$

En los casos donde sea posible, se puede acelerar una reacción deseada ajustando la acidez o alcalinidad de la solución de modo que aumente la concentración de la especie reactiva.

40.4 Punto isoeléctrico de los aminoácidos

Lo que suceda con una solución de un aminoácido cuando se la coloca en un campo eléctrico, dependerá de su acidez o alcalinidad. En solución muy alcalina, hay más aniones II

$$\underset{\text{II}}{H_2NCHRCOO^-} \underset{OH^-}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{I}}{{}^+H_3NCHRCOO^-} \underset{OH^-}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{III}}{{}^+H_3NCHRCOOH}$$

que cationes III, por lo que hay una migración neta del aminoácido hacia el ánodo. En soluciones ácidas, en cambio, se encuentran los cationes III en exceso, por lo que hay migración neta del aminoácido hacia el cátodo. Si II y III se equilibran exactamente, no hay migración: en estas condiciones existe cualquiera de las moléculas como ion positivo y negativo durante el mismo lapso, de modo que cualquier movimiento pequeño en dirección de uno de los electrodos es anulado por uno igual y contrario hacia el otro electrodo. La concentración de ion hidrógeno de la solución para la cual un aminoácido determinado ni migra en un campo eléctrico se denomina **punto isoeléctrico** de dicho aminoácido.

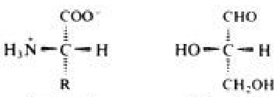
Un ácido monoamino-monocarboxílico, ${}^+H_3NCHRCOO^-$, es ligeramente más ácido que básico (por ejemplo, glicina: $K_a = 1.6 \times 10^{-10}$ y $K_b = 2.5 \times 10^{-12}$). Si se disuelven cristales de ese aminoácido en agua, la solución resultante contiene más del anión II, $H_2NCHRCOO^-$, que del catión III, ${}^+H_3NCHRCOOH$. Esta ionización «en exceso» del ion

amonio a amina (I ⇆ II + H^+) debe ser reprimida por adición de ácido, para alcanzar el punto isoeléctrico, que se encuentra, en consecuencia, ligeramente por debajo de la neutralidad (pH 7). Para la glicina, por ejemplo, el punto isoeléctrico corresponde a un pH de 6.1.

Un aminoácido por lo general tiene la solubilidad más baja cuando su solución se encuentra en el punto isoeléctrico, puesto que ahí se tiene la concentración más alta del ion dipolar. A medida que la solución se hace más alcalina o más ácida, aumenta la concentración de uno de los iones más solubles, sea de II o de III.

40.5 Configuración de los aminoácidos naturales

Las estructuras indicadas en la tabla 30.1 muestran que todo aminoácido, exceptuando la glicina, contiene por lo menos un centro quiral. Como se obtienen por hidrólisis ácida o enzimática de proteínas, todo aminoácido, exceptuando la glicina, resulta ópticamente activo. Los estudios estereoquímicos de estos aminoácidos naturales han demostrado que todos tienen la misma configuración en torno al átomo de carbono que tiene el grupo amino *alfa*, y esta configuración es la misma del L-(−)-gliceraldehido. Debido a que el grupo R siempre tendrá una prioridad más baja en el sistema Cahn-Ingold-Prelog que COOH, todos ellos tienen la configuración *S* (Sec. 4.16).



L-Aminoácido   L-Gliceraldehido

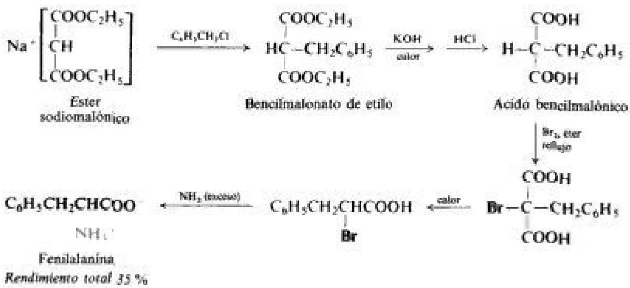
40.6 Preparación de los aminoácidos

De los muchos procedimientos desarrollados para sintetizar aminoácidos, sólo se estudiará uno: la **aminación de ácidos α-halogenados**. Considerando sus diversas modificaciones, probablemente sea el de utilidad más general, aunque al igual que otros métodos no es aplicable a la síntesis de todos los aminoácidos.

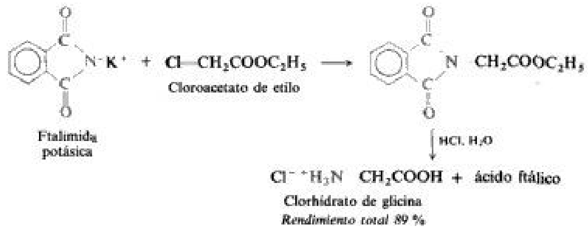
A veces se somete un α-cloro o α-bromoácido a una **amonólisis directa** con un gran exceso (¿por qué?) de amoniaco acuoso concentrado. Por ejemplo:

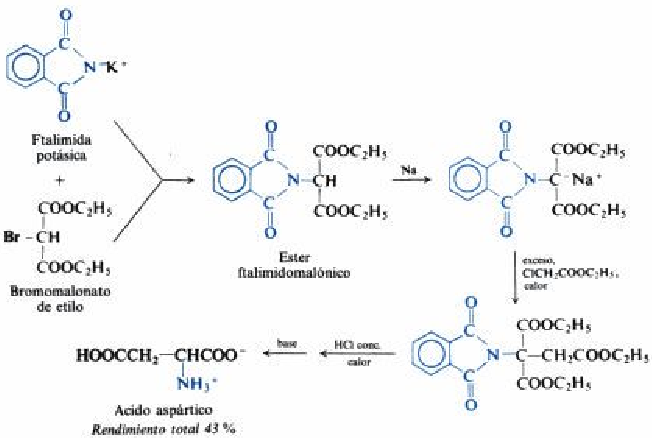


Los α-haloácidos que se necesitan, o sus ésteres, pueden prepararse por halogenación según Hell-Volhard-Zelinsky de ácidos no sustituidos (Sec. 23.19), o por medio de una modificación de la **síntesis malónica**, que representa la vía usual para obtener ácidos no sustituidos. Por ejemplo:



Habitualmente se obtienen rendimientos mejores con la **síntesis ftalimídica de Gabriel** (Cap. 26, Problema 11). En vez de ácidos α-halogenados, se utilizan los ésteres correspondientes (¿por qué?). Una modificación adicional, el **método del éster ftalimidomalónico**, es una combinación de las síntesis malónica y de Gabriel.





Evidentemente, estos aminoácidos sintéticos son ópticamente inactivos, y deberán ser resueltos si se quieren comparar los materiales activos con los ácidos naturales, o si se desean para sintetizar péptidos (Sec. 40.10). Hay un creciente interés en síntesis enantiotópicas, que generan directamente aminoácidos ópticamente activos: una preparación de esta indole debe ser realizada, desde luego, en un medio quiral. Se ha visto un ejemplo prometedor de dichas síntesis en la sección 20.7.

40.7 Reacciones de los aminoácidos

Las reacciones de los aminoácidos son las que, en general, corresponden a compuestos que contienen grupos amino y carboxilo. Además, todo grupo adicional que pudiera estar presente dará su propio conjunto de reacciones.

40.8 Péptidos. Geometría de la unión peptídica

Los péptidos son amidas formadas por interacción entre grupos amino y carboxilo de aminoácidos. En estos compuestos se acostumbra a describir el grupo amida, —NHCO—, como la *unión peptídica.*

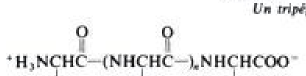
Según el número de unidades de aminoácidos por molécula, se les conoce como *dipéptidos, tripéptidos,* etc., hasta llegar a *polipéptidos.* (Convencionalmente se consideran como polipéptidos los que tienen pesos moleculares de hasta 10 000; sobre este valor, son proteínas.) Ejemplos:



Gly-Gly
Glicilglicina
Un dipéptido



Gly-Ala-Phe
Glicilalanilfenilalanina
Un tripéptido



Un polipéptido

Se ilustra aquí un método cómodo para representar estructuras de péptidos mediante abreviaturas (véase Tabla 40.1). Convencionalmente, se escribe el **aminoácido *N*-terminal** (el que tiene el grupo amino libre) a la izquierda y el **aminoácido *C*-terminal** (el que tiene el carboxilo libre) en el extremo derecho.

Los estudios de aminoácidos y dipéptidos con rayos X indican que el grupo amida entero es plano: el carbono carbonílico, el nitrógeno y los cuatro átomos unidos a ellos se encuentran en un plano. La corta distancia carbono-nitrógeno (1.32 Å, en vez de 1.47 Å para el enlace simple carbono-nitrógeno usual) significa que el enlace entre ellos tiene un carácter de doble enlace considerable (cerca de un 50 %), por lo que los ángulos de los enlaces con el nitrógeno son similares a los del átomo de carbono trigonal (Fig. 40.2).

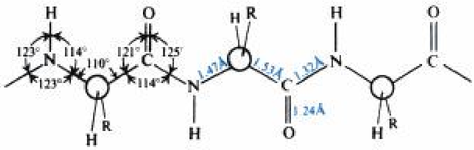
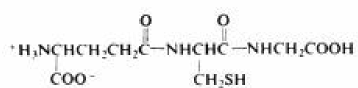


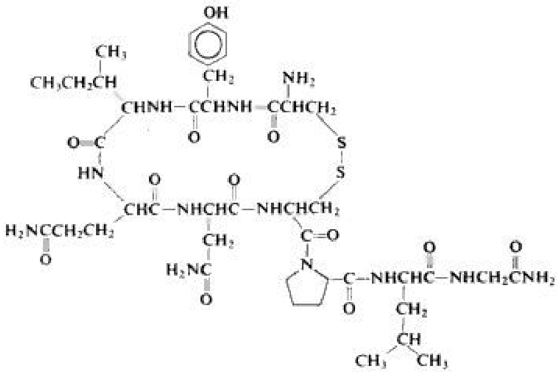
Fig. 40.2 Geometría de la unión peptídica. El enlace carbono-nitrógeno tiene un carácter de doble enlace considerable. El carbono carbonílico, el nitrógeno y los átomos ligados a ellos se encuentran en un plano.

Los péptidos se han tratado principalmente como un paso hacia el conocimiento de las sustancias mucho más complejas que son las proteínas. Sin embargo, por derecho propio los péptidos son sustancias sumamente importantes: la *glutationa*, por ejemplo, es un tripéptido que se encuentra en la mayoría de las células; el nonapéptido *oxitocina* es una hormona de la glándula pituitaria posterior que tiene que ver con la contracción del útero; *α-corticotropina*, formada por 39 residuos de aminoácidos, es una componente de la hormona adrenocorticotrópica ACTH.



o bien Glu-Cys-Gly

Glutationa
(Glutamilcisteinilglicina)



o

Ile-Tyr-Cys
Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly(NH_2)

Oxitocina

Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-
Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Ala-Gly-
Glu-Asp-Asp-Glu-Ala-Ser-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe

α-Corticotropina (de oveja)

Se estudiarán dos aspectos de la química de péptidos: la determinación de sus estructuras, y su síntesis en laboratorio.

40.9 Determinación de la estructura de los péptidos. Análisis de residuos terminales. Hidrólisis parcial

Para asignar una estructura a un péptido en particular, hay que saber (a) cuántos residuos de aminoácidos constituyen la molécula, y cuántos hay de cada uno de ellos, y (b) su secuencia a lo largo de la cadena.

Para determinar la composición de un péptido, se hidroliza (en solución ácida, puesto que el álcali produce racemización) y se determina la cantidad de cada uno de los aminoácidos liberados. Uno de los mejores métodos para analizar una mezcla de aminoácidos es su separación por medio de la cromatografía; a veces, después de una conversión previa de los ácidos a sus ésteres metílicos (¿por qué?) por cromatografía en fase gaseosa.

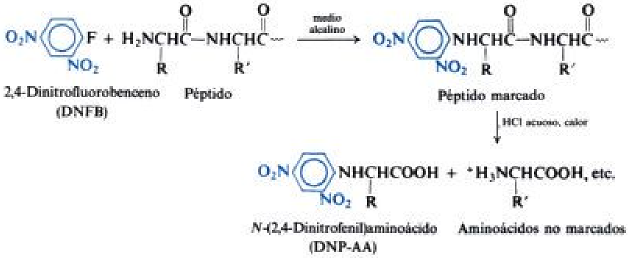
Del peso de cada aminoácido así obtenido puede calcularse el número de moles de cada cual, con lo que se tiene el número relativo de los diversos residuos en la cadena. En este momento se conoce lo que se podría llamar la «fórmula empírica» del péptido: la abundancia relativa de cada residuo de aminoácido en el péptido.

Para calcular la «fórmula molecular» de un péptido —el número real de cada tipo de residuo en cada molécula del péptido— es necesario conocer el peso molecular, que puede determinarse por métodos químicos y por varios métodos físicos: comportamiento en una ultracentrífuga, electroforesis (Sec. 40.14), cromatografía con tamices moleculares.

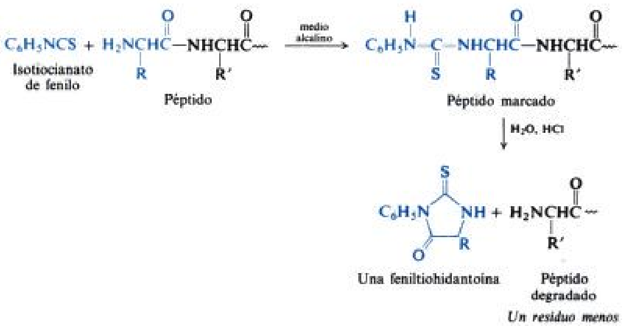
Queda aún la tarea más difícil de todas: la determinación de la secuencia con que los aminoácidos están ordenados a lo largo de la cadena peptídica, es decir, la fórmula estructural del péptido, lo que se logra por una combinación del análisis de residuos terminales y de una hidrólisis parcial.

El **análisis de residuos terminales** es la identificación de los residuos de aminoácidos en los extremos de la cadena peptídica. Los procedimientos utilizados dependen del hecho de que los residuos de ambos extremos son diferentes a todos los demás y, además, distintos entre sí: uno, el *N-terminal*, contiene un grupo amino *alfa* libre y el otro, el *residuo C-terminal*, contiene un grupo carboxilo *alfa* con respecto a la unión peptídica, también libre.

Un método muy apropiado para identificar el residuo *N*-terminal, introducido por Frederick Sanger en 1945 (Universidad de Cambridge), utiliza el 2,4-dinitrofluorobenceno (DNFB), que sufre una sustitución nucleofílica por el grupo amino libre, para dar un derivado *N*-dinitrofenilado (DNP). Se hidroliza el péptido sustituido, con lo que se liberan los aminoácidos que lo constituyen, y se separa e identifica el residuo *N*-terminal, *marcado con el grupo 2,4-dinitrofenilo.*



Sin embargo, el método de uso más amplio para el análisis de residuos *N*-terminales, considerando sus diversas modificaciones, es el que introdujo Pehr Edman (Instituto Max Planck de Bioquímica, Munich) en 1950. Este se basa en la reacción entre un grupo amino e isocianato de fenilo para formar una tiourea sustituida (compárese con Sec 36.7). La hidrólisis cuidadosa con ácido clorhídrico separa selectivamente el residuo *N*-terminal en forma de fenilhidantoína, que luego se identifica. La gran ventaja de este método consiste en que deja intacto el resto de la cadena peptídica, de modo que puede repetirse el análisis, identificando así el grupo terminal *nuevo* de la cadena peptídica acortada. Edman anunció en 1967 que este análisis se podía realizar *automáticamente* en su «secuenciador de proteínas», que actualmente se encuentra en el comercio. Se podría identificar, idealmente, residuo tras residuo hasta haber determinado toda la secuencia, lo que, sin embargo, en la práctica no es factible: después de los primeros 40 residuos, aproximadamente, se presenta una interferencia debida a la acumulación de aminoácidos formados por la hidrólisis (lenta) durante el tratamiento ácido.



Un método acertado para determinar el residuo *C*-terminal es el enzimático, más que el químico. Se quita selectivamente el residuo *C*-terminal por medio de la enzima *carboxipeptidasa* (que se obtiene del páncreas), que sólo rompe uniones peptídicas adyacentes a grupos carboxilo *alfa libres* en cadenas polipeptídicas. Se puede repetir el análisis con el péptido acortado, con lo que se identifica el *nuevo* residuo *C*-terminal, y así sucesivamente.

En la práctica, no es posible determinar la secuencia de todos los residuos en una cadena peptídica larga por eliminación sucesiva de residuos terminales. En cambio, se somete la cadena a hidrólisis parcial (ácida o enzimática) y se identifican los fragmentos que se forman: di-, tripéptidos, etc., con ayuda del análisis de residuos terminales. Cuando se ha identificado un número suficiente de estos fragmentos menores, es posible resolver la secuencia de residuos en la cadena completa.

A modo de ejemplo sencillo: son seis las posibilidades de ordenamiento de los tres aminoácidos que constituyen la glutationa; la hidrólisis parcial con formación de los dipéptidos glutamilcisteína (Glu-Cys) y cisteinilglicina (Cys-Gly) deja en claro que la cisteína se encuentra en el medio, por lo que la secuencia correcta debe ser Glu-Cys-Gly.



El enfoque recién descrito sirvió para establecer estructuras de péptidos como oxitocina y α-corticotropina (véase Sec. 40.8). Un hito en la química de proteínas fue la determinación de la secuencia completa de aminoácidos en la molécula de insulina, lograda por el grupo de la Universidad de Cambridge, dirigido por Frederick Sanger, que obtuvo en 1958 el Premio Nobel por esta hazaña. (Véase Problema 11 al final de este capítulo.) Desde entonces ha crecido rápidamente el número —y la complejidad— de las proteínas, cuyas secuencias se han establecido de forma completa: las cuatro cadenas de la hemoglobina, por ejemplo, cada una de las cuales contiene unos 140 residuos de aminoácidos; el quimotripsinógeno, con una sola cadena, cuya longitud es de 246 unidades; una inmunoglobulina (*gamma*-globulina) con dos cadenas de 446 unidades cada una, y dos de 214 cada una, para un total de 1320 residuos de aminoácidos.

Como es común, la confirmación final de la estructura que ha sido asignada a un péptido se basa en su síntesis por medio de un método que debe procurar, sin ambigüedades, un compuesto de esta estructura. Este problema se estudia en la siguiente sección.

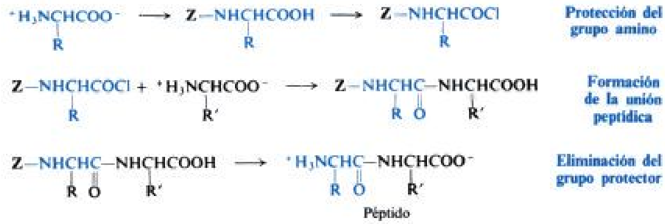
40.10 Síntesis de péptidos

Se han desarrollado métodos para polimerizar un solo aminoácido (o, a veces, un di- o tripéptido), obteniéndose polipéptidos de peso molecular elevado, lo cual ha sido de gran utilidad para contar con sustancias modelo: por ejemplo, para estudiar la difracción de rayos X, o el espectro infrarrojo que resulta de un péptido de estructura conocida y comparativamente sencilla.

Sin embargo, la mayor parte del trabajo realizado para la síntesis de péptidos ha tenido como meta la preparación de compuestos idénticos a los naturales. Para lograr este propósito, debe disponerse de un método que permita unir aminoácidos ópticamente activos para formar cadenas de longitud y secuencia predeterminadas. Las síntesis de este tipo no sólo han confirmado algunas de las estructuras asignadas a péptidos naturales, sino que también han comprobado lo más fundamental: que los péptidos y proteínas son, efectivamente, poliamidas.

Emil Fischer fue quien preparó polipéptidos por primera vez (finalmente uno que contenía 18 residuos de aminoácidos), y logró así base para su hipótesis de que las proteínas contenían la unión amídica. Es una prueba de genialidad extraordinaria el hecho de que Fischer no sólo estableció los fundamentos de la química de los carbohidratos, sino que hizo lo mismo para la química de péptidos y proteínas.

El problema básico de la síntesis peptídica es el de la *protección del grupo amino*. Al realizar la reacción de un carboxilo de un aminoácido con el grupo amino de otro diferente, debe evitarse la combinación entre los grupos carboxilo y amino del mismo aminoácido. Al preparar glicilalanina, por ejemplo, debe evitarse la formación simultánea de glicilglicina. Se puede forzar la reacción para que siga el curso deseado, uniendo a uno de los aminoácidos un grupo que inactive su $—NH_2$. Existen muchos de estos grupos protectores. El problema reside en encontrar uno que más tarde pueda ser eliminado sin destrucción alguna de las uniones peptídicas recién generadas.



Por ejemplo, se podría benzoilar glicina ($Q = C_6H_5CO$), convertir esto en el cloruro de ácido y hacerlo reaccionar con alanina, con lo que resultaría benzoilglicilalanina. Sin embargo, si se intenta sacar el grupo benzoilo por hidrólisis, se hidrolizaría simultáneamente la otra unión amídica (la unión peptídica), con lo que se destruiría el péptido que se intentaba obtener.

De los diversos métodos desarrollados para proteger el grupo amino, sólo se estudiará uno: la **acilación con clorocarbonato de bencilo**, llamado también **cloruro de carbobenzoxilo**. (Este método fue introducido, en 1932, por Max Bergmann y Leonidas Zervas, de la Universidad de Berlín, más tarde del Instituto Rockefeller.) El reactivo, $C_6H_5CH_2OCOCl$, es tanto un éster como un cloruro del ácido carbónico, HOCOOH. De hecho, se obtiene por reacción entre alcohol bencílico y fosgeno (cloruro de carbonilo), $COCl_2$. (¿En qué orden deben mezclarse alcohol y fosgeno?)

$$CO + Cl_2 \xrightarrow{\text{carbón activo, 200 °C}} Cl-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-Cl \xrightarrow{C_6H_5CH_2OH} C_6H_5CH_2O-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-Cl$$

Fosgeno (Cloruro de carbonilo) — Cloruro de carbobenzoxilo (Clorocarbonato de bencilo)

Como todo cloruro de ácido, este reactivo puede convertir una amina en una amida: en este caso, un carbamato (Sec. 24.23):

$$C_6H_5CH_2O-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-Cl + \underset{\text{Amina}}{H_2NR} \longrightarrow C_6H_5CH_2O-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NHR$$

Una amida (Un carbamato)

Estas amidas, $C_6H_5CH_2OCONHR$, difieren de las amidas comunes en un aspecto importante para la síntesis de péptidos: el grupo carbobenzoxilo puede degradarse por reactivos que no afectan a uniones peptídicas. Por ejemplo, por medio de la hidrogenación catalítica o por hidrólisis con bromuro de hidrógeno en ácido acético frío.

$$C_6H_5CH_2O-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NHR \xrightarrow{H_2,\ Pd} C_6H_5CH_3 + \left[HO-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NHR\right] \longrightarrow CO_2 + RNH_2$$

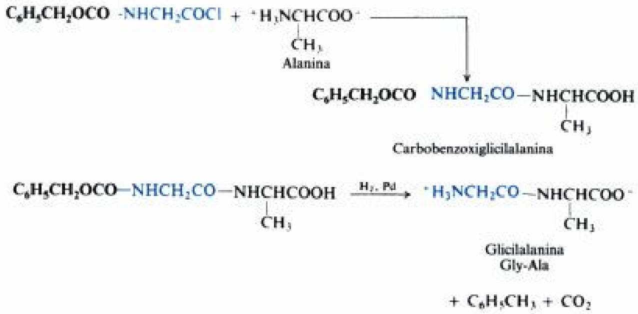
Un ácido carbámico *Inestable*

$$C_6H_5CH_2O-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NHR \xrightarrow{\text{HBr, HOAc frío}} C_6H_5CH_2Br + \left[HO-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NHR\right] \longrightarrow CO_2 + RNH_2$$

Se ilustra el método del carbobenzoxilo con la síntesis de glicilalanina (Gly-Ala):

$$\underset{\text{Cloruro de carbobenzoxilo}}{C_6H_5CH_2OCOCl} + \underset{\text{Glicina}}{{}^+H_3NCH_2COO^-} \longrightarrow \underset{\text{Carbobenzoxiglicina}}{C_6H_5CH_2OCO-NHCH_2COOH}$$

$$\xrightarrow{SOCl_2} \underset{\text{Cloruro de carbobenzoxiglicina}}{C_6H_5CH_2OCO-NHCH_2COCl}$$



Una y otra vez pueden repetirse métodos como éste, agregando una unidad nueva en cada etapa. De esta forma, la hormona oxitocina fue sintetizada (Sec. 40.8) por Vincent du Vigneaud (Escuela de Medicina de Cornell). Posteriormente, fue agraciado con el Premio Nobel, en 1955, por éste y otros trabajos. En 1963, fue publicada la síntesis total de la molécula de insulina, con los 51 residuos de aminoácidos de la secuencia establecida por Sanger.

La necesidad de aislar y purificar el péptido nuevo que se obtiene en cada ciclo de estas síntesis, constituye un cuello de botella. El tiempo que se consume es enorme, mientras que el rendimiento en producto disminuye progresivamente. Se produjo un avance importante con el desarrollo de la síntesis de péptidos en *fase sólida* por R. Bruce Merrifield (Universidad Rockefeller). Se efectúa la síntesis con el péptido creciente *unido* químicamente a glóbulos de poliestireno: a medida que se agrega cada unidad nueva, los reactivos y subproductos simplemente se eliminan por lavado, el péptido en desarrollo queda fijo y listo para otro ciclo. El método fue automatizado, y Merrifield pudo anunciar en 1969 que había sintetizado, en *seis semanas*, la enzima ribonucleasa a partir de 124 residuos de aminoácidos empleando su «máquina para fabricar proteínas». Merrifield recibió el Premio Nobel en 1984.

40.11 Proteínas. Clasificación y función. Desnaturalización

Las proteínas se dividen en dos grandes grupos: **proteínas fibrosas** que son insolubles en agua, y **globulares**, que son solubles en agua o en soluciones acuosas de ácidos, bases o sales. (Estas son soluciones coloidales debido al gran tamaño de las moléculas proteínicas.) La diferencia en solubilidad entre ambos grupos tiene relación con la forma molecular diferente, que se refleja aproximadamente en sus nombres.

Las moléculas de proteínas fibrosas son largas y en forma de hilos, y tienden a juntarse para dar fibras. En algunos casos, se mantienen unidas en muchos puntos por puentes de hidrógeno. (Véase, por ejemplo, Fig. 40.4 o Fig. 40.5.) En consecuencia, las fuerzas intermoleculares que debe vencer el disolvente son muy fuertes.

Las moléculas de proteínas globulares están dobladas, de modo que forman unidades compactas que a menudo se aproximan a una forma esferoide. (Véase, por ejemplo, Fig. 41.1.) Estos dobleces se producen de manera que las partes lipófilas quedan en el interior, apuntándose entre sí y alejadas del agua; en cambio, las partes hidrófilas, por ejemplo, como grupos cargados, tienden a pararse cerca de la superficie, donde se encuentran cerca del agua. Los puentes de hidrógeno son principalmente intramoleculares. Las áreas de contacto entre las moléculas son pequeñas, por lo que las fuerzas intermoleculares son relativamente débiles.

La estructura molecular y la intermolecular no sólo determinan la solubilidad de una proteína, sino también el tipo general de función que desempeña.

Las proteínas fibrosas sirven como materiales estructurales principales de los tejidos animales, una función para la que se prestan, dada su insolubilidad y tendencia a la formación de fibras. Las integran: *queratina*, en piel, pelo, uñas, lana, cuernos y plumas; *colágeno*, en tendones; *miosina*, en músculos; *fibroína*, en la seda.

Las proteínas globulares tienen varias funciones relacionadas con la manutención y regulación del proceso de la vida, funciones que precisan de movilidad y, por tanto, de solubilidad. Las integran todas las enzimas; muchas hormonas, como *insulina* (del páncreas), *tiroglobulina* (de la glándula tiroides), *ACTH* (de la pituitaria); anticuerpos, responsables de alergias y de la defensa contra organismos foráneos; *albúmina*, en huevos; *hemoglobina*, que transporta oxígeno de los pulmones a los tejidos; *fibrinógeno*, que se convierte en la proteína fibrosa e insoluble *fibrina*, con lo que se produce la coagulación de la sangre.

Dentro de los dos grandes grupos, las proteínas se subdividen según sus propiedades físicas, en especial según la solubilidad: por ejemplo, albúminas (solubles en agua, coagulan por el calor), globulinas (insolubles en agua, solubles en soluciones salinas diluidas), etc.

La precipitación irreversible de proteínas, llamada **desnaturalización**, es causada por el calor, por ácidos o bases fuertes o por varios otros agentes. La coagulación por el calor de la clara de huevos, por ejemplo, es una desnaturalización de las proteínas que contiene. La extrema facilidad con que se desnaturalizan muchas proteínas dificulta su estudio. La desnaturalización produce un cambio fundamental en la proteína, en particular destruyendo toda actividad fisiológica. (La desnaturalización provoca cambios en la estructura secundaria de las proteínas, Sec. 40.16.)

Los *ácidos nucleicos* son los únicos otros compuestos que, como las proteínas, presentan el fenómeno de la desnaturalización (Sec. 41.8). A pesar de relacionarse estrechamente con las proteínas, los polipéptidos no se desnaturalizan, probablemente porque sus moléculas son más pequeñas y menos complejas.

40.12 Estructura de las proteínas

Se puede considerar una estructura proteínica en varios niveles. En el más bajo, existe una estructura *primaria*: el modo de unión por el cual los átomos de las proteínas están unidos entre sí para formar las cadenas es por enlaces covalentes. Después está la estructura *secundaria*: la disposición de estas cadenas en el espacio es en forma de espirales, hojas o esferoides compactos, con puentes de hidrógeno que mantienen unidades diferentes cadenas o partes distintas de una misma cadena. Aun los niveles de estructura más complejos se han llegado a comprender gradualmente: por ejemplo, el entrelazamiento de cadenas enrolladas para formar cuerdas, o el aglutinamiento de moléculas individuales para formar agregados más grandes. Se tratará en primer lugar la estructura primaria de las proteínas.

40.13 Cadena peptídica

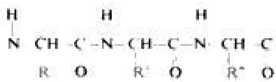
Las proteínas están constituidas por cadenas peptídicas, es decir, por residuos de aminoácidos unidos entre sí por uniones amídicas. Difieren de los polipéptidos por tener pesos moleculares mayores (convencionalmente sobre 10 000) y estructuras más complejas.



La estructura peptídica de las proteínas está indicada por muchos tipos de pruebas: la hidrólisis de proteínas con ácidos, bases o enzimas genera péptidos y, finalmente, aminoácidos; sus espectros infrarrojos presentan bandas que son características del grupo amida. Pueden inventarse estructuras secundarias, basadas en la unión peptídica, que coinciden exactamente con los resultados obtenidos por rayos X.

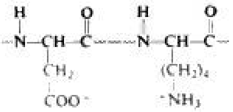
40.14 Cadenas laterales. Punto isoeléctrico. Electroforesis

Hay una cadena lateral unida a cada tercer átomo de la cadena peptídica, cuya estructura depende del residuo del aminoácido correspondiente: —H, si es glicina; $—CH_3$, si es alanina; $—CH(CH_3)_2$, si es valina; $—CH_2C_6H_5$, si es fenilalanina, etc.



Algunas de estas cadenas laterales contienen grupos básicos: $—NH_2$ en lisina, o el anillo imidazólico en histidina. Algunas cadenas laterales tienen grupos ácidos: —COOH en los ácidos aspártico o glutámico. A causa de estas cadenas laterales ácidas y básicas, hay grupos cargados positiva y negativamente a lo largo de la cadena peptídica. El comportamiento de una proteína en un campo eléctrico queda determinado por el número relativo de estas

cargas positivas y negativas, que, a su vez, son afectadas por la acidez de la solución. En el punto isoeléctrico se equilibran exactamente las cargas positivas y negativas, por lo que la proteína no muestra migración neta. Generalmente, su solubilidad es mínima en este punto,



como para los aminoácidos. Por debajo del punto isoeléctrico, las cargas positivas exceden a las negativas, por lo que la proteína avanza hacia el cátodo. Por encima de él, las negativas exceden a las positivas, de modo que la proteína se mueve hacia el ánodo.

Aunque todas las proteínas contienen la columna vertebral peptídica, cada una de ellas tiene su propia secuencia característica de cadenas laterales ácidas y básicas, por lo que también su punto isoeléctrico es distinto. En una solución de concentración determinada de ion hidrógeno, algunas proteínas se mueven hacia el cátodo y en otras hacia el ánodo, lo que hacen con velocidad distinta, puesto que ésta depende de la magnitud de la carga y también del tamaño y la forma moleculares. Esta diferencia de comportamiento de las proteínas en un campo eléctrico es la base de un método de separación y su análisis: la **electroforesis**.

Las cadenas laterales no sólo influyen en las propiedades de las proteínas por su acidez y alcalinidad, sino también por sus otras propiedades químicas e, incluso, por sus tamaños y formas. Los grupos hidroxilo y sulfhidrilo (—SH) pueden formar ésteres; el nitrógeno amínico no sólo es básico, sino también nucleofílico. Parece probable que la ondulación «permanente» del pelo depende de cambios en los enlaces transversales de disulfuro (—S—S—), que son proporcionados por unidades cisteínicas como cadenas laterales; que gran parte de la diferencia entre seda y lana se relaciona con las cadenas laterales pequeñas —H y —CH_3 que predominan en la fibroína de la seda; que la tenacidad de los tendones tiene que ver con la planaridad del anillo pirrolidínico y la capacidad para formar puentes de hidrógeno que tiene el grupo —OH de la hidroxiprolina. El reemplazo de *una* cadena lateral de ácido glutámico en la molécula de hemoglobina (300 cadenas laterales en total) por una unidad valina es la causa de la fatal anemia falciforme.

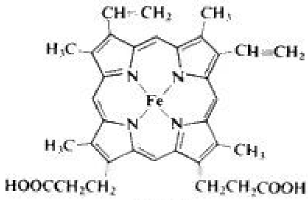
La secuencia de aminoácidos en la hemoglobina se emplea para estudiar la evolución, en la ciencia nueva denominada *paleogenética química*. Por ejemplo, en la cadena *beta* de la hemoglobina, el caballo difiere del hombre en 26 de los 146 sitios; un cerdo, en 10, y el gorila, en *uno* solamente. Se ha estimado que, en promedio, se necesitan casi 10 millones de años para que se produzca una sustitución favorable de un aminoácido, es decir, una que mejore las posibilidades de supervivencia. (Dicho cambio se debe a una modificación en la secuencia de bases en una molécula de un ácido nucleico, Sec. 41.9.)

40.15 Proteínas conjugadas. Grupos prostéticos. Coenzimas

Algunas moléculas proteínicas contienen una parte no peptídica que se denomina **grupo prostético**; estas proteínas se llaman *conjugadas*. El grupo prostético está íntimamente relacionado con la acción biológica específica de la proteína.

El grupo prostético de la hemoglobina, por ejemplo, es *hemina*. Se puede apreciar que éste contiene hierro combinado con el sistema pirrólico conocido como *porfina* (compárese con la estructura de la clorofila, Sec. 35.1). La formación de un complejo oxígeno-hemina reversible es lo que permite a la hemoglobina transportar oxígeno desde los pulmones a los

tejidos. El monóxido de carbono forma un complejo similar, pero más estable: de esta manera bloquea la hemoglobina, impide el transporte de oxígeno y causa la muerte. La hemina se sujeta a la fracción peptídica (la *globina*) de la proteína por medio de una

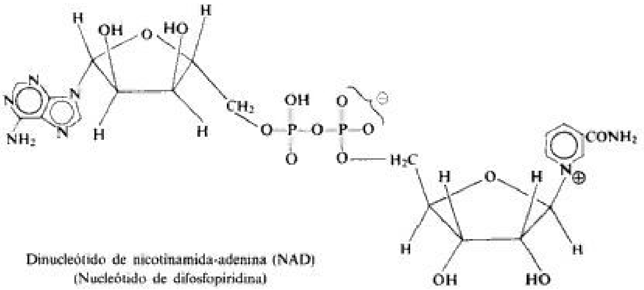


Hemina

combinación de fuerzas: coordinación del hierro con un nitrógeno histidínico de la proteína, puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals entre las partes hidrófobas de ambas moléculas.

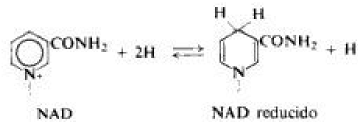
Muchas enzimas necesitan *cofactores* para ejercer sus efectos catalíticos: iones metálicos, por ejemplo. La parte peptídica de tal enzima, o sea, la proteína sin coenzima, se llama **apoenzima**. Un cofactor orgánico se denomina **coenzima** y, si se encuentra unido covalentemente a la apoenzima, también es un grupo prostético.

La coenzima *dinucleótido de nicotinamida-adenina* (NAD), por ejemplo, se asocia con varias enzimas deshidrogenantes. (Se vio su manera de actuar en la oxidación enzimática del etanol en la Sec. 22.2.) Esta coenzima está constituida por dos moléculas de D-ribosa unidades en forma de ésteres fosfóricos por el sistema heterocíclico fusionado conocido como



Dinucleótido de nicotinamida-adenina (NAD)
(Nucleótido de difosfopiridina)

adenina, y por nicotinamida en forma de una sal de amonio cuaternaria. En algunos sistemas se encuentra el *fosfato del dinucleótido de nicotinamida-adenina* (NADP), en el que ha sido fosforilado el —OH del C-2 de la unidad ribosa izquierda del NAD. La función biológica característica de estas enzimas deshidrogenantes comprende la conversión de la porción nicotinamida del NAD o NADP en la dihidro-estructura correspondiente (véase, por ejemplo, Sec. 41.6).



Muchas de las moléculas que forman coenzimas, como nicotinamida, por ejemplo, son **vitaminas**, es decir, son sustancias que deben ser proporcionadas con la dieta para permitir un desarrollo o un mantenimiento adecuado de una estructura. Es indudable que se necesitan estas sustancias por su actividad coenzimática.

40.16 Estructura secundaria de las proteínas

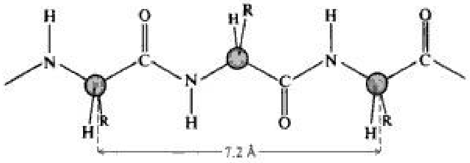
Parece evidente que las proteínas están constituidas por cadenas polipeptídicas. ¿Cuál es el arreglo espacial de estas cadenas y también entre ellas? ¿Están estiradas una junto a otra, enrolladas una en torno a otra o envueltas en forma de esferoides independientes?

Gran parte del conocimiento de la estructura secundaria de proteínas se ha logrado por medio del análisis por rayos X. El esquema de la difracción de rayos X de muchas proteínas indica una repetición regular de ciertas unidades estructurales. Así, por ejemplo, hay *distancias repetitivas* de 7.0 Å en la fibroína de la seda, y de 1.5 Å y 5.1 Å en la α-queratina de la lana no estirada.

El problema es diseñar estructuras que concuerden con las difracciones características de rayos X y con lo que se sabe de estructuras primarias: longitudes y ángulos de enlaces, la planaridad del grupo amídico, la similitud de la configuración en los centros quirales (todos de la familia L), tamaño y secuencia de las cadenas laterales. En este problema, es de importancia fundamental el descubrimiento del efecto estabilizador de los puentes de hidrógeno (5-10 kcal/mol por puente), y el principio de que la estructura más estable es la que permite la formación máxima de puentes de hidrógeno. Basándose en el estudio de compuestos más sencillos, se ha supuesto que el enlace N—H—O es prácticamente lineal, de modo que el hidrógeno se encuentra sobre la línea entre el nitrógeno y el oxígeno, dentro de un ángulo de 20° como desplazamiento máximo. En todo este trabajo ha sido de gran ayuda el estudio de polipéptidos sintéticos más simples que sólo tienen un tipo de residuo de aminoácido.

El progreso que se ha logrado en el tratamiento de un problema de esta magnitud y dificultad es, necesariamente, el fruto del trabajo de mucha gente, entre ellas Linus Pauling (Instituto Tecnológico de California), premiado con el Nobel en 1954. Pauling escribió en 1951: «Hace 14 años, después de haber atacado vigorosamente, aunque sin éxito, el problema de la formulación satisfactoria de las configuraciones de cadenas polipeptídicas en proteínas, el profesor Robert B. Corey y yo decidimos intentar la solución del problema por un método indirecto, el método de investigar con gran minuciosidad cristales de aminoácidos, péptidos sencillos y sustancias relacionadas, con el objeto de obtener información detallada y completamente confiable acerca de las características estructurales de sustancias de este tipo y que, por último, nos permitiera la predicción fiable de configuraciones descritas con precisión de cadenas de polipéptidos proteínicos». (*Record Chem. Prog.*, **12**, 156-7, 1951.) Este trabajo con sustancias simples, realizado durante más de 14 años, proporcionó información sobre la geometría del grupo amídico que permitió a Pauling y sus colaboradores teorizar sobre lo que bien puede ser la más importante de las estructuras secundarias en la química de proteínas: la hélice α.

A continuación se dan algunas de las estructuras secundarias que han sido propuestas.
Como punto de partida, es conveniente considerar una estructura (quizá hipotética), cuyas cadenas peptídicas estén totalmente extendidas, formando zigzagues planos:



Cadena peptídica extendida

Estas cadenas se encuentran unas al lado de otras formando una *lámina plana*. Cada cadena está unida a sus dos vecinas por medio de puentes de hidrógeno (Fig. 40.3). Esta estructura tiene una distancia repetitiva de 7.2 Å, o sea, la distancia entre residuos *alternados* de aminoácidos. (Obsérvese que se encuentran a un mismo lado de la lámina cadenas laterales alternadas.) Sin embargo, la aglomeración de cadenas laterales hace que esta estructura plana idealizada sea imposible, salvo, quizá, para la poliglicina sintética.

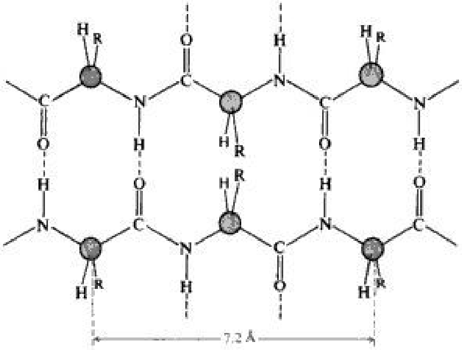
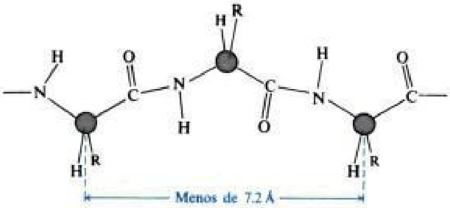


Fig. 40.3 Estructura laminar plana hipotética para una proteína. Las cadenas están completamente extendidas: las cadenas adyacentes apuntan en direcciones opuestas; puentes de hidrógeno entre cadenas adyacentes. Las cadenas laterales (R) se aglomeran.

Una ligera contracción de las cadenas peptídicas permite proporcionar más espacio para las cadenas laterales pequeñas y medianas:



Cadena peptídica contraída

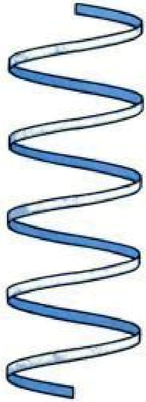
Las cadenas siguen lado a lado, unidas entre sí por puentes de hidrógeno. La contracción genera una *lámina plegada*, con una distancia algo menor entre residuos alternados de aminoácidos (véase Fig. 40.4). Una estructura como ésta, conocida como arreglo **beta**, se ha propuesto para la fibroína de la seda, con una distancia repetitiva de 7.0 Å, y que es la que más se aproxima a la estructura laminar plana, completamente extendida. Aunque hay 15 tipos de residuos de aminoácidos diferentes en la fibroína de la seda, es significativo que el 46 % de estos residuos corresponden a glicina que no tiene cadena lateral: $—CH_3$ y $—CH_2OH$, respectivamente. (Véase Fig. 40.5.)



Fig. 40.4 Estructura de lámina plegada (*arreglo beta*), propuesta por Pauling para la fibroína de la seda. Cadenas contraídas para proporcionar espacio para las cadenas laterales pequeñas. Las cadenas adyacentes apuntan en direcciones opuestas; puentes de hidrógeno entre cadenas adyacentes.

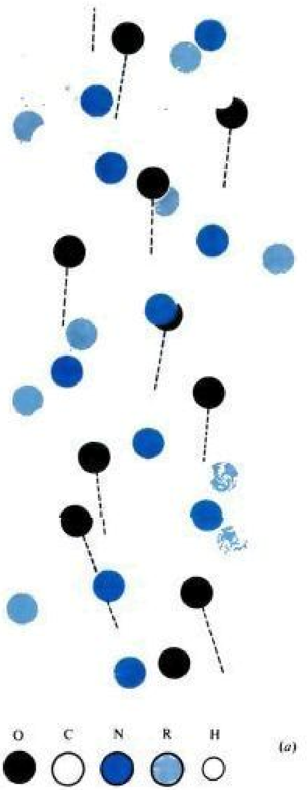
Fig. 40.5 en la
Según se de izquierda a verse los
metilos, como laterales, alternándose hacia y hacia abajo
(estos últimos pueden verse en la primera hilera). Los van desde el
frente hacia atrás y la distancia repetitiva es la que se entre los
abultamientos causados por los grupos metilo.

Cuando las cadenas laterales son grandes, pueden acomodarse más adecuadamente por medio de un tipo de estructura enteramente diferente. Cada cadena se enrolla para formar una *hélice* (como una escalera de caracol). Se establecen puentes de hidrógeno entre partes



Una hélice
(derecha)

diferentes de la *misma* cadena que mantienen la estructura helicoidal. Pauling propuso una hélice para α-queratina (lana no estirada, cuernos, uñas), en la cual hay 3.6 residuos de aminoácidos por vuelta (Fig. 40.6). Los modelos demuestran que esta hélice 3.6 deja espacio para las cadenas laterales y permite que se establezcan todos los puentes de hidrógeno



(a)

(b)

Fig. 40.6 Estructura de hélice alfa propuesta por Pauling para α-queratina. (*a*) Representación esquemática con nueve residuos. (*b*) Modelo **CPK** de poli(L-alanina) con veintidós residuos; todas las cadenas laterales son metilos.

Este ordenamiento deja espacio para cadenas laterales grandes. Es una hélice derecha con 3.6 residuos por vuelta; los puentes de hidrógeno están dentro de una cadena.

hidrógeno posibles. También concuerda con la distancia repetitiva de 1.5 A, que corresponde a la distancia entre residuos de aminoácidos, medida a lo largo del eje de la hélice. Para caber en esta hélice, todos los aminoácidos deben tener la misma configuración, cosa que efectivamente tienen; además, su configuración L exige que la hélice sea *derecha*, como se indica en el esquema. La **hélice alfa**, como se le llama, es de importancia fundamental en la química de proteínas.

(Para justificar la segunda distancia repetitiva de 5.1 Å de α-queratina, hay que considerar lo que es propiamente la *estructura terciaria*. Pauling ha sugerido que cada hélice puede ser enrollada en una superhélice que tiene una vuelta por cada 35 vueltas de la hélice *alfa*. Seis de estas superhélices se trenzan en torno a una séptima hélice recta para formar un cable de siete hebras.)

Al estirar lana, su α-queratina se convierte en β-queratina, lo que produce un cambio en el esquema de difracción de rayos X. Se cree que las hélices se desenrollan y que las cadenas se estiran para quedar lado a lado, formando así una estructura laminar de tipo *beta*. Se rompen los puentes de hidrógeno dentro de la cadena helicoidal, siendo reemplazados por otros entre cadenas adyacentes. [Compárese con el efecto (Sec. 36.8) de estirar una fibra sintética como nailon, por ejemplo, que también es una poliamida.] Debido a las cadenas laterales más grandes, las cadenas (distancia repetitiva de 6.4 Å) son menos extendidas que en la fibroína de la seda (distancia repetitiva de 7.0 Å).

Además de los esquemas de difracción de los rayos X característicos de proteínas del tipo *alfa* y *beta*, hay un tercer tipo: el del *colágeno*, la proteína de los tendones y la piel. A nivel primario, el colágeno se caracteriza por la elevada proporción de residuos de prolina e hidroxiprolina, y por repeticiones frecuentes de la secuencia Gly-Pro-Hyp. El anillo pirrolidínico de la prolina e hidroxiprolina puede afectar a la estructura secundaria de varias maneras. El nitrógeno amídico no tiene hidrógeno como para formar puentes. La planaridad del anillo de cinco átomos, conjuntamente con la del grupo amida, impide la extensión de la cadena peptídica al estilo del arreglo *beta*, e interfiere con el enrollado compacto de la hélice *alfa*.



Residuo de prolina Residuo de hidroxiprolina

La estructura del colágeno combina la naturaleza helicoidal de las proteínas del tipo *alfa* con los puentes de hidrógeno entre cadenas de las proteínas del tipo *beta*. Se trenzan entre sí tres cadenas peptídicas, cada una en forma de una hélice izquierda, para formar una superhélice derecha de tres hebras. Un pequeño residuo de glicina, ubicado en cada tercera posición de cada cadena, deja lugar para los anillos de pirrolidina voluminosos de las otras dos cadenas. Las tres cadenas se mantienen firmemente unidas entre sí por puentes de hidrógeno entre residuos de glicina y entre los grupos —OH de la hidroxiprolina.

Cuando se hierve el colágeno con agua, se convierte en la conocida proteína hidrosoluble *gelatina*; al enfriar la solución, no se regenera el colágeno, sino que cuaja, formando un gel. La gelatina tiene un tercio del peso molecular del colágeno. Es evidente que el tratamiento separa las hebras de la hélice, rompiendo uniones hidrógeno entre cadenas y reemplazándolas por puentes con moléculas de agua.

Al pasar de las proteínas fibrosas, insolubles, a las globulares, solubles (por ejemplo, hemoglobina, insulina, *gamma*-globulina, albúmina de huevos), se descubre que el problema de la estructura secundaria puede ser aún más complejo. Se están acumulando pruebas de que también en estos casos a menudo tiene importancia fundamental la hélice *alfa*. Estas

cadenas peptídicas largas no son uniformes: ciertos segmentos pueden estar enrollados en hélices o plegados en láminas; otros se tuercen y enrollan con disposiciones irregulares. Obsérvese, por ejemplo, la α-quimotripsina en la figura 41.1 (Sec. 41.2).

Estas torceduras y espirales parecen ser aleatorias, pero definitivamente *no lo son*. La secuencia de aminoácidos queda determinada genéticamente (Sec. 41.8) pero, una vez establecida, la cadena adopta *naturalmente* la disposición *más estable* para una secuencia determinada.

Encontramos que operan aquí todas las fuerzas «intermoleculares», pero que actúan entre partes diferentes de la misma molécula: fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno, atracción (o repulsión) interiónica entre grupos cargados. También hay enlaces transversales por medio de uniones disulfuro. La característica de estas proteínas globulares es que sus partes lipofílicas apuntan hacia el interior, acercándose entre sí y alejándose del agua, como los extremos lipofílicos en una micela de jabón.

Las proteínas son muy específicas en sus funciones fisiológicas; por ejemplo, se ha citado una enzima que rompe α-glucósidos, pero no los *β*, y otra que sólo hidroliza residuos de aminoácidos *C*-terminales en polipéptidos. En las secciones 22.4 a 22.7 se describe que la enzima alcohol-deshidrogenasa discrimina entre hidrógenos enantiotópicos del etanol y entre caras enantiotópicas del acetaldehído, y que una enzima de oxidación-redución diferente también discrimina, pero *en el sentido opuesto* (Cap. 22, Problema 3).

Es evidente que la actividad biológica de una proteína no sólo depende de su grupo prostético (si es que tiene uno) y de su secuencia específica de aminoácidos, sino también de su forma molecular. Como dijo Emil Fischer en 1894: «...enzima y glucósido deben ajustarse como la llave y su cerradura...» En la sección 41.2 se verá cómo se supone que una enzima ejerce su efecto y cómo este último depende, de una manera muy definida y específica, de la forma de la molécula enzimática.

La desnaturalización desenrolla la proteína, destruye su forma característica y, junto con ella, su actividad biológica específica.

En 1962, M. F. Perutz y J. C. Kendrew (Universidad de Cambridge) recibieron el Premio Nobel de Química por haber establecido las estructuras de la hemoglobina y la mioglobina, una molécula almacenadora de oxígeno íntimamente relacionada con la primera. Determinaron la forma —en tres dimensiones— de estas moléculas enormemente complejas, aplicando el análisis por rayos X a la secuencia de aminoácidos ya establecida (Sec. 40.9): en forma precisa para la mioglobina, y en forma casi perfecta para la hemoglobina. Por ejemplo, pueden asegurar que la molécula tiene forma de hélice *alfa* para un trecho de dieciséis residuos desde la unidad *N*-terminal y que luego se dobla en ángulo recto. Incluso pueden decir *por qué*: en ese vértice se encuentra un residuo de ácido aspártico cuyo grupo carboxilo interfiere con la formación de un puente de hidrógeno, necesario para poder continuar la hélice, por lo que la cadena cambia de curso. Las cuatro cadenas dobladas de la hemoglobina encajan entre sí para formar una molécula esferoide de 64 Å × 55 Å × 50 Å. Cuatro grupos hemina planos, cada uno de los cuales contiene un átomo de hierro capaz de enlazar una molécula de oxígeno, caben en cavidades individuales contenidas en este esferoide. Cuando se transporta oxígeno, las cadenas se mueven achicando ligeramente estas cavidades. Perutz ha descrito la hemoglobina como una «molécula que respira». Las cavidades están delineadas con las partes hidrocarbonadas de los aminoácidos: un ambiente no polar como éste impide la transferencia de electrones entre el oxígeno y el ion ferroso, lo que permite la formación del complejo necesario para el transporte de oxígeno.

1. Partiendo de tolueno y de cualquier reactivo alifático e inorgánico que sea necesario, desarróllense todos los pasos para la síntesis de fenilalanina, según cada uno de los métodos siguientes:
(a) amonólisis directa
(b) síntesis de Gabriel
(c) síntesis malónica
(d) método del éster ftalimidomalónico
(e) síntesis de Strecker
(f) aminación reductiva

2. (a) Escríbase la estructura de todos los intermediarios en la siguiente síntesis para prolina:
ftalimida potásica + éster bromomalónico $\longrightarrow$ A

A + $Br(CH_2)_3Br \xrightarrow{NaOC_2H_5}$ B ($C_{18}H_{20}O_6NBr$)
B + acetato de potasio $\longrightarrow$ C ($C_{20}H_{23}O_8N$)
C + NaOH, calor; luego H^+, calor $\longrightarrow$ D ($C_5H_{11}O_3N$)
D + HCl $\longrightarrow$ [E ($C_5H_{10}O_2NCl$)] $\longrightarrow$ prolina

(b) Desarróllese una síntesis factible para lisina con el método del éster ftalimidomalónico.

3. Empleando como pauta el comportamiento de los hidroxiácidos (Sec. 24.15), predíganse estructuras para los productos que se obtienen cuando se calientan los aminoácidos siguientes:
(a) el α-aminoácido glicina $\longrightarrow$ $C_4H_6O_2N_2$ (*dicetopiperazina*)
(b) el β-aminoácido, $CH_3CH(NH_2)CH_2COOH$ $\longrightarrow$ $C_4H_6O_2$
(c) el γ-aminoácido, $CH_3CH(NH_2)CH_2CH_2COOH$ $\longrightarrow$ C_5H_9ON (*una lactama*)
(d) el δ-aminoácido, $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2COOH$ $\longrightarrow$ C_5H_9ON (*una actama*)

4. (a) Escríbanse las dos estructuras dipolares posibles para lisina. Justifíquese la estructura elegida, dada en la tabla 40.1. (b) Respóndase a (a) para ácido aspártico. (c) Respóndase a (a) para la arginina. (*Indicación*: Véase Problema 24.23.) (d) Respóndase a (a) para la tirosina.

5. La *betaína*, $C_5H_{11}O_2N$, se encuentra en la melaza del azúcar de remolacha. Es un sólido soluble en agua que se funde a 300 °C con descomposición. No es afectada por bases, pero reacciona con ácido clorhídrico formando un producto cristalino, $C_5H_{12}O_2NCl$. Se puede obtener mediante cualquiera de estos dos métodos: tratamiento de glicina con yoduro de metilo o tratamiento de ácido cloroacético con trimetilamina.
Escríbase una estructura de la betaína que explique sus propiedades.

6. La adición de etanol u otros disolventes orgánicos a una «solución» acuosa de una proteína globular produce su desnaturalización. Dicho tratamiento también tiende a deshacer las micelas de jabón, por ejemplo (Sec. 37.3). ¿Qué proceso fundamental opera en ambos casos?

7. Se puede proteger un grupo amino por acilación con anhídrido ftálico, con lo que se obtiene una ftalimida *N*-sustituida. El grupo protector puede ser eliminado mediante un tratamiento con hidracina, $H_2N—NH_2$, sin que se afecten las uniones peptídicas. Escríbanse ecuaciones para ilustrar la aplicación de este procedimiento (utilizado por John C. Sheehan, del Instituto Tecnológico de Massachusetts) a la síntesis de glicilalanina (Gly-Ala) y alanilglicina (Ala-Gly).

8. Un análisis elemental de *Citocromo c*, una enzima implicada en procesos de óxido-reducción, dio 0.43 % Fe y 1.48 % S. ¿Cuál es el peso molecular mínimo de la enzima? ¿Cuál es el número mínimo de átomos de hierro por molécula? ¿De átomos de azufre?

9. Una proteína del suero del queso, *β-lactoglobulina*, tiene un peso molecular de 42 020 ± 105. Al hidrolizar una muestra de 100 mg con ácido e hidrolizarla luego con base, se liberaron 1.31 mg de amoniaco. (a) ¿De dónde salió amoniaco y cuántos de estos grupos hay, aproximadamente, en la proteína?
La hidrólisis completa de una muestra de 100 mg de la proteína consumió aproximadamente 17 mg de agua. (b) ¿Cuántas uniones amida fueron rotas por molécula?
(c) Combinando los resultados de (a) y (b) y agregando el hecho de que hay cuatro grupos *N*-terminales (cuatro cadenas peptídicas en la molécula), ¿cuántos residuos de aminoácidos tiene la proteína?

10. Se ha establecido la estructura completa de *gramicidina S*, un polipéptido con propiedades antibióticas, según:

(a) El análisis de los productos de su hidrólisis indicó una fórmula empírica de Leu, Orn, Phe, Pro, Val. (*Ornitina*, Orn, es un aminoácido escaso de fórmula $^+H_3NCH_2CH_2CH_2CH(NH_2)COO^-$.) Es interesante observar que la fenilalanina tiene la configuración no usual D.

La determinación de su peso molecular dio un valor aproximado de 1300. Según esto, ¿cuál es la fórmula molecular de gramicidina S?

(b) El análisis para determinar el grupo *C*-terminal resultó negativo; en análisis de residuos *N*-terminales, empleando DNFB, sólo dio DNP—$NHCH_2CH_2CH_2CH(\overset{+}{N}H_3)COO^-$. ¿Qué característica estructural debe poseer la cadena peptídica?

(c) La hidrólisis parcial de gramicidina S dio los di y tripéptidos siguientes:

Leu-Phe	Phe-Pro	Phe-Pro-Val	Val-Orn-Leu
Orn-Leu	Val-Orn	Pro-Val-Orn	

¿Cuál es la estructura de gramicidina S?

11. La estructura de la insulina de vacuno fue determinada por Sanger (véase Sec. 40.9) basándose en la siguiente información. Desarróllese la secuencia de residuos de aminoácidos en la proteína.

La insulina de vacuno tiene un peso molecular de 6000 y consta de dos cadenas polipeptídicas, unidas por puentes disulfuro de residuos de cistina. Las cadenas pueden separarse por oxidación, que transforma todo residuo Cys-Cys o Cys en ácidos sulfónicos ($CySO_3H$).

Una cadena, la A, de 21 residuos de aminoácidos, es ácida y tiene la fórmula empírica

$$GlyAlaVal_2Leu_2IleCys_4Asp_2Glu_4Ser_2Tyr_2$$

otra cadena, la B, de 30 residuos de aminoácidos, es básica y tiene la fórmula empírica

$$Gly_3Ala_2Val_3Leu_4ProPhe_3Cys_2ArgHis_2LysAspGlu_3SerThrTyr_2$$

(La cadena A tiene cuatro grupos amida simples como cadenas laterales, y la cadena B tiene dos, que serán ignorados por el momento.)

El tratamiento de la cadena B con 2,4-dinitrofluorobenceno (DNFB), seguido de hidrólisis, dio DNP-Phe y DNP-Phe-Val; la cadena B perdió alanina (Ala), al ser tratada con carboxipeptidasa.

La hidrólisis ácida de la cadena B dio los tripéptidos siguientes:

Glu-His-Leu	Leu-Val-Cys	Tyr-Leu-Val
Gly-Glu-Arg	Leu-Val-Glu	Val-Asp-Glu
His-Leu-Cys	Phe-Val-Asp	Val-Cys-Gly
Leu-Cys-Gly	Pro-Lys-Ala	Val-Glu-Ala
	Ser-His-Leu	

Se aislaron e identificaron muchos dipéptidos; dos importantes fueron Arg-Gly y Thr-Pro.

(a) Constrúyase tanto de la cadena B como lo permitan los antecedentes.

Entre los numerosos tetra y pentapéptidos de la cadena B se aislaron:

His-Leu-Val-Glu	Tyr-Leu-Val-Cys
Ser-His-Leu-Val	Phe-Val-Asp-Glu-His

(b) ¿Cuántos más se puede reconstruir de la cadena ahora? ¿Cuántos residuos de aminoácidos falta aún ubicar?

La hidrólisis enzimática de la cadena B proporcionó las piezas finales necesarias:

His-Leu-Ala-Leu	His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu
Tyr-Thr-Pro-Lys-Ala	Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Gly-Phe-Phe

(c) ¿Cuál es la secuencia completa en la cadena B de la insulina de vacuno?

El tratamiento de la cadena A con DNFB, seguido de hidrólisis, dio DNP-Gly; se demostró que el grupo *C*-terminal es ácido aspártico (Asp).

La hidrólisis ácida de la cadena A dio los tripéptidos siguientes:

Cys-Cys-Ala	Glu-Leu-Glu
Glu-Asp-Tyr	Leu-Tyr-Glu
Glu-Cys-Cys	Ser-Leu-Tyr
Glu-Glu-Cys	Ser-Val-Cys

Entre otros péptidos aislados de la hidrólisis de la cadena A, se encontraron:

Cys-Asp Tyr-Cys Gly-Ile-Val-Glu-Glu

(d) Constrúyase tanto de la cadena A como lo permitan los antecedentes. ¿Faltan residuos de aminoácidos?

Hasta este punto es posible reconstruir la secuencias de cuatro partes de la cadena A, pero aún es incierto cuál de los dos fragmentos centrales, Ser-Val-Cys o Ser-Leu-Tyr, etc., viene primero. Esto se resolvió por digestión de la cadena A con pepsina, que dio un péptido que no contenía ácido aspártico (Asp), ni tirosina (Tyr). La hidrólisis de este péptido dio Ser-Val-Cys y Ser-Leu.

(e) ¿Cuál es ahora la estructura completa de la cadena A de la insulina de vacuno?

Las unidades cisteína (Cys) de la insulina implicadas en uniones disulfuro (Cys-Cys). El residuo 7 de la cadena A (numerando desde el *N*-terminal) está unido al residuo 7 de la cadena B, el 20 de la cadena A al 19 de la B, y hay también una unión entre los residuos 6 y 11 de la cadena A.

Hay grupos amida en los residuos 5, 15, 18 y 21 de la cadena A y en los residuos 3 y 4 de la B.

(f) Escríbase una estructura de la molécula de insulina completa. (*Observación*: el lazo disulfuro en la cadena A es un anillo pentapeptídico de 20 átomos del mismo tamaño que el de oxitocina.)

Durante el análisis para el grupo *N*-terminal en la cadena B de la insulina, se encontraron realmente *dos* DNP-derivados diferentes de aminoácidos individuales: uno era DNP-Phe; ¿cuál pudo haber sido el otro?

(g) ¿Qué se hubiera obtenido si el aminoácido *N*-terminal hubiese sido el segundo ácido?

41

Procesos bioquímicos

Biología molecular

41.1 Bioquímica, biología molecular y química orgánica

En los cuatro últimos capítulos se ha visto algo acerca de grasas, carbohidratos y proteínas: sus estructuras y cómo se determinan, además del tipo de reacciones que sufren en un tubo de ensayo. Se ha dicho que son biomoléculas: participan en el proceso químico denominado vida: pero, ¿qué *hacen* realmente? ¿Cuáles son sus reacciones, no en un tubo de ensayo, sino en un organismo vivo?

Incluso una respuesta muy simplificada a esta pregunta llenaría y, de hecho, lo hace, un libro tan voluminoso como éste. Sin embargo, después de llegar tan lejos no se puede evitar la curiosidad, por lo que en este capítulo se tratará brevemente de dar respuesta o, más bien, analizar el tipo de cosas que una respuesta así implica.

Sólo se describirán unos cuantos ejemplos de procesos bioquímicos: cómo se cree que opera posiblemente una enzima de las miles que hay en el cuerpo; la transformación química sencilla que es la base de la visión; lo que sucede en una de las docenas de reacciones que comprenden la oxidación de carbohidratos para generar energía, y cómo se sintetiza un tipo de compuestos químicos: ácidos grasos. Finalmente, se verá algo de otra clase de biomoléculas, los ácidos nucleicos y su significado en el proceso bioquímico más fascinante de todos: la herencia.

El estudio de los ácidos nucleicos ha llegado a conocerse como «biología molecular». De hecho, es evidente que todos estos procesos forman parte de la biología molecular; es decir, de la biología a nivel de moléculas, que son, en última instancia, química orgánica, por lo que los trataremos como tal. Se verá que todos estos procesos vitales, aún los poderes misteriosos de las enzimas, se reducen a un asunto de estructura molecular según la conocemos: al tamaño y la forma moleculares; a fuerzas inter e intramoleculares; a la química de grupos funcionales; a la acidez y basicidad, oxidación y reducción; a cambios energéticos y a velocidad de reacciones; a la relación anfitrión-huésped y a sinforia.

Puesto que la catálisis enzimática es fundamental para todo lo demás, se comenzará por ella.

41.2 Mecanismo de la acción enzimática. Quimotripsina

Se ha dicho que las enzimas son proteínas que actúan como catalizadores enormemente efectivos en procesos biológicos. Para tener una idea de cómo operan, se examinará la acción sólo de una: la *quimotripsina*, una enzima digestiva, cuya tarea es la de promover la hidrólisis de ciertas uniones peptídicas en proteínas. Ha sido establecida la secuencia de los 245 residuos de aminoácidos en la quimotripsina, y también se conoce la conformación de su molécula (Fig. 41.1), que se obtuvo por análisis con rayos X. Como toda enzima, es una proteína globular soluble, enrollada de modo que sus partes hidrófobas se dirigen a su interior, lejos del agua, y que permite la máxima formación de puentes de hidrógeno intramoleculares.

La acción de la quimotripsina ha sido explorada más ampliamente que la de cualquiera otra enzima. Puede obtenerse en forma cristalina, lo que permite su estudio en el tubo de ensayo en una amplia variedad de condiciones. No sólo cataliza la hidrólisis de proteínas, sino también la de amidas y ésteres ordinarios, de modo que se ha aprendido mucho por empleo de estos sustratos más simples. Se han sintetizado compuestos modelados de acuerdo con partes de la molécula de quimotripsina y se han medido sus efectos catalíticos.

Para comenzar, parece probable que la quimotripsina actúa en dos etapas. En la primera rompe la cadena peptídica, actuando como un alcohol. Puede reconocerse esta reacción como una alcohólisis de una amida sustituida: la sustitución nucleofílica de acilo. Los productos son una amina —la parte liberada de la molécula del sustrato— y, como se verá en breve, un éster de la enzima. En la segunda etapa hidroliza el éster de la enzima, lo que genera un ácido carboxílico —la otra parte de la molécula del sustrato— y la enzima que se recupera, lista para entrar nuevamente en función.

(Etapa 1)

$$-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-\mathbf{NH}- \;+\; E-O-H \;\longrightarrow\; -\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-O-E \;+\; \mathbf{NH_2}-$$

Proteína	Enzima	Enzima acilada	Parte de la cadena proteínica
Amida	*Alcohol*	*Ester*	*Amina*

(Etapa 2)

$$-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-\mathbf{O}-\mathbf{E} \;+\; H_2O \;\longrightarrow\; -COOH \;+\; \mathbf{E-O-H}$$

Enzima acilada		Resto de la cadena proteínica	Enzima regenerada
Ester		*Acido carboxílico*	*Alcohol*

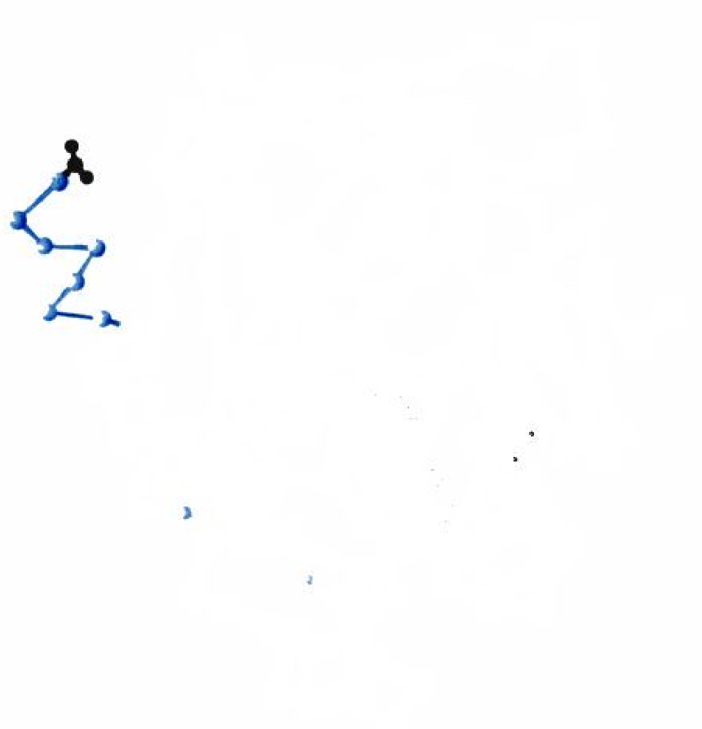


Fig. 41.1 Estructura tridimensional de α-quimotripsina. Los residuos de aminoácidos están numerados del 1 al 245, como en su precursor quimotripsinógeno (Sec. 40.9), aunque se han perdido los residuos 14-15 y 147-148. Las tres cadenas (con las unidades *N*-terminales al principio) son: A, 1-13; B, 16-146; C, 149-245.

Histidina-57, serina-195 e isoleucina-16 son unidades fundamentales. La cavidad lipofílica está a la derecha de la histidina-57 y serina-195, está representada por los puntos negros y se encuentra confinada por los residuos 184-191 y 214-227.

Se puede apreciar un segmento corto de hélice α en los residuos 234-245; otro (mayormente oculto) está en 164-170. Hay un indicio de una lámina torcida que comienza con los residuos 91-86 y 103-108 y que se extiende hacia su derecha.

¿Cuál es la estructura de este éster intermediario que se forma con la enzima? Se ha encontrado la respuesta a esto con el empleo de ésteres sencillos como sustratos: acetato de *p*-nitrofenilo, por ejemplo. Se crea una concentración estacionaria apreciable del éster

intermediario, que puede aislarse si se detiene la reacción con ácido. El análisis secuencial del éster de la enzima demostró que el grupo acetilo del sustrato estaba unido a la *serina-195*; por tanto, la enzima reacciona en el grupo —OH de dicho aminoácido en particular.

$$HOCH_2CHCOO^- \quad (^+NH_3)$$

Serina

No obstante, hay pruebas de que otros residuos de aminoácidos también son vitales para la acción enzimática. La velocidad de la hidrólisis por catálisis enzimática cambia con la variación de la acidez del medio reaccionante. Si se construye el gráfico de la velocidad de hidrólisis en función del pH de la solución, se obtiene una curva con forma de campana: a medida que aumenta el pH, la velocidad alcanza un máximo, para luego decaer. La velocidad es máxima para un pH de 7.4 (el pH fisiológico) y es más lenta tanto en solución más ácida como más básica. El análisis de los resultados experimentales indica lo siguiente: la hidrólisis requiere de la presencia de una base libre, de K_b alrededor de 10^{-7}, y de una base protonada, de K_b de aproximadamente 3×10^{-5}. A pH bajo (solución ácida), ambas bases están protonadas; a pH elevado (solución básica), ambas están libres. La hidrólisis alcanza su velocidad máxima cuando la base más débil está mayormente libre y cuando la más fuerte se encuentra casi totalmente protonada.

La K_b de la base más débil iguala la del anillo imidazólico de la histidina y hay pruebas adicionales de que es efectivamente ésta la base: por ejemplo, estudios que comprenden la catálisis por medio del propio imidazol. Ahora bien, el examen de la conformación de la quimotripsina (Fig. 41.1) demuestra que *hay* un residuo histidina muy cercano a la serina-195: *histidina-57*, de la que se cree que es la implicada en la actividad enzimática.



Histidina *Base* — Histidina protonada *Acido*

¿Qué hay acerca de la base más fuerte que, según la cinética, estaría involucrada en forma protonada? Su K_b se ajusta al grupo amino α de la mayoría de los aminoácidos, esto es, a un grupo amino α que no esté comprometido en una unión peptídica. Sin embargo, pueden acetilarse todos los grupos amino (libres) en la quimotripsina, sin que se pierda la actividad por completo, *salvo uno: isoleucina-16*, la unidad *N*-terminal de la cadena B. Luego, se supone que este grupo amino no debe acetilarse, sino quedar libre para que pueda protonarse cumpliendo así con su parte de la tarea.

$$CH_3CH_2CH(CH_3)CHCOO^- \quad (^+NH_3)$$

Isoleucina

¿Cuál es la función de cada una de estas unidades clave en la molécula de la enzima? Está claro el trabajo de la serina-195: proporcionar el —OH para la formación del éster. ¿Qué hace la isoleucina-16? La rama descendente de la curva de la velocidad con forma de

campana fue atribuida a la protonación de esta unidad; sin embargo, sucede algo más, a medida que se eleva el pH sobre 7.4: disminuye la actividad óptica de la solución, lo que evidentemente se debe a un cambio de la conformación de la molécula enzimática y, en forma paralela, a la disminución de la velocidad de hidrólisis. En consecuencia, se supone que el $—NH_3^+$ de la isoleucina-16 contribuye al mantenimiento de la cadena de la enzima en una forma apropiada, sea con puentes de hidrógeno o por atracción electrostática, para que pueda actuar como catalizador: entre otras cosas, para mantener la histidina-57 cerca de la serina-195. A pH más altos se convierte el $—NH_3^+$ en $—NH_2$, con lo que la cadena cambia su forma; con esta modificación también se pierde poder catalítico y varía la rotación óptica.

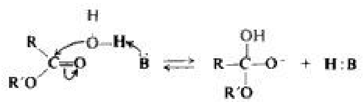
Tenemos luego el interrogante en cuanto a la función de la hitidina-57. Estamos observando un ejemplo de *catálisis ácido-base general*: no sólo son catalizadores los iones hidróxido y oxonio, sino todas las bases y ácidos conjugados que están presentes, cada uno de ellos contribuyendo de acuerdo con sus concentración y fuerza ácida o básica.

Se estudiará este concepto con un ejemplo sencillo: la hidrólisis de un éster catalizada por la base heterocíclica simple imidazol. Se tratará la catálisis por medio de iones hidróxido asumiendo que estos iones fuertemente nucleofílicos son más efectivos que el agua para atacar carbonos acílicos. El imidazol genera algunos iones hidróxido por reacción con agua, pero éstos ya han sido considerados. Se está hablando ahora de una hidrólisis directamente

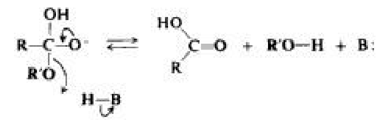
$$RCOOR' + H_2O \xrightarrow{\text{imidazol}} RCOOH + R'OH$$

proporcional a la propia base, el imidazol. Lo que parece estar involucrado en tales reacciones es algo así como lo siguiente: en el paso (1) se adiciona agua al carbono acílico con *transferencia simultánea de un protón a la base*; la reacción es rápida, porque el nucleófilo atacante de hecho no es sólo agua, sino un ion hidróxido incipiente. En el paso (2) la transferencia del ion hidrógeno de la base protonada es simultánea con la pérdida del grupo alcoxi; esta reacción también es rápida, esta vez porque el grupo saliente no es un ion alcóxido fuertemente básico, sino una molécula incipiente de alcohol.

(1)



(2)



Las reacciones del tipo (1) y (2) no tienen por qué comprender colisiones triples, muy poco probables, entre las moléculas reactivas. En cambio, se forman previamente puentes de hidrógeno entre la base y el agua, o entre la base protonada y el éster: estas moléculas dobles son las que chocan con el tercer reactivo para reaccionar, reemplazándose la atracción dipolo-dipolo del puente de hidrógeno por un enlace covalente.

La figura 41.2 ilustra la acción de la quimotripsina, con el grupo imidazólico de la histidina-57 actuando como base general, como acaba de describirse, y con el imidazol protonado actuando necesariamente como ácido general. Ambas reacciones comprenden

catálisis ácido-base general: primero en la formación de la enzima acilada, y luego en su hidrólisis.

La quimotripsina no es muy específica en su acción, al contrario de la mayoría de las enzimas: hidroliza igualmente proteínas, péptidos, amidas simples y ésteres. Sin embargo, hay un requisito estructural: en el medio acílico del sustrato debe haber un grupo relativamente no polar, típicamente un anillo aromático. Volviendo una vez más a la figura 41.1, se puede observar que en el sitio reactivo hay una cavidad rodeada de sustituyentes hidrófobos para recibir al grupo no polar del sustrato, con lo que sujeta la molécula en la posición adecuada para la hidrólisis. El tamaño de esta cavidad y la naturaleza de su revestimiento son lo que confiere a la enzima su especificidad; aquí se encuentra, en un sentido muy real, la cerradura de Emil Fischer, en la que debe ajustar la llave representada por el sustrato.

En consecuencia, se pueden visualizar algunos de los factores que confieren a las enzimas sus poderes catalíticos. El sustrato se une a un sitio específico de la enzima, donde se reúnen los grupos funcionales necesarios: en este caso, el hidroxilo de la serina y el imidazol

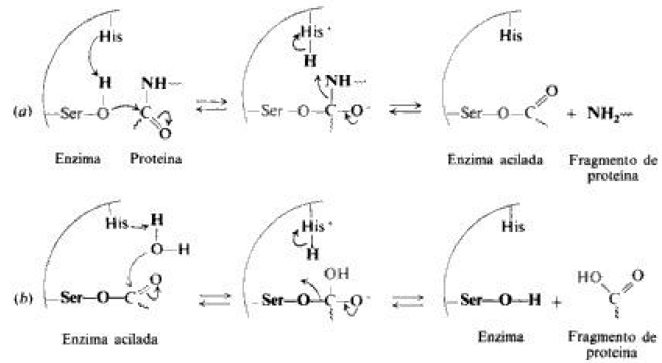


Fig. 41.2 Ruptura de una unión peptídica de una proteína por catálisis con la enzima quimotripsina: proposición de un mecanismo. Histidina e histidina protonada actúan como base y ácido generales en dos reacciones sucesivas de sustitución nucleofílica: (*a*) ruptura de la proteína con formación de la enzima acilada y liberación de un fragmento proteínico; (*b*) hidrólisis de la enzima acilada con regeneración de la enzima y liberación del otro fragmento proteínico.

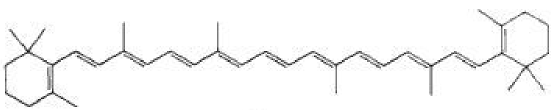
de la histidina. En la mayoría de los casos también hay otros grupos funcionales, en las moléculas de cofactores, que en realidad son verdaderos reactivos que la enzima tiene unidos cerca del sitio activo. En el complejo enzima-sustrato, estas funciones son *partes de la misma molécula* que, en sus reacciones, gozan de todas las ventajas ya enumeradas para estos grupos (Sec. 20.1). *Se encuentran allí* en la posición adecuada para atacar al sustrato. No necesitan esperar el accidente fortuito de una colisión molecular; la concentración de reactivos es realmente muy elevada. La orientación de los grupos reaccionantes es la adecuada. No hay moléculas de disolvente adheridas que deban ser desalojadas durante el transcurso de la reacción.

Es posible que actúen otros factores. Se ha sugerido, por ejemplo, que la cavidad en la cual ocurre la reacción se acomoda mejor al estado de transición que a los reactivos, de modo que un alivio de tensiones o un aumento de las atracciones de Van der Waals proporcionaría la fuerza motriz.

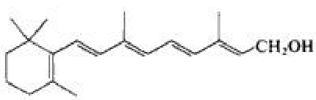
41.3 La química orgánica de la visión

Para apreciar, quizá de la manera más gráfica posible, la importancia que tiene la forma molecular en la determinación de la acción biológica, se revisará brevemente la química de la *visión* o, más bien, un aspecto de dicha química. En un análisis final, la visión se reduce con la *detección de luz*: ésta penetra en el ojo y el cerebro recibe una señal que le indica que algo hay allí. El reconocimiento de *qué es* lo que se encuentra allí —tamaño, forma, luminosidad y distancia del objeto que se ve— es materia de la física ocular y de la biología del cerebro. Sin embargo, todo esto depende de un evento inicial: la luz hace algo en el ojo, algo que desata todo el proceso sin el cual no habría visión. Ese «algo» es, de hecho, una transformación sencilla puramente química. Se trata de un fenómeno raro en la biología: una reacción orgánica que no requiere de la catálisis mediante una enzima. Es tan directa y sin complicaciones —tan *elegante*— que se ha adoptado como la base de la visión en todas las formas de vida animal.

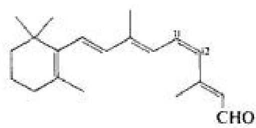
En las células de la retina, conocidas como bastones, de un mamífero se halla una proteína llamada *rodopsina*, que es una proteína conjugada. El grupo prostético de ella es *11-cis-retinal*, un aldehído no saturado que se deriva de la vitamina A que, a su vez, proviene del β-caroteno, el pigmento responsable del color anaranjado de las zanahorias. El retinal no sólo está ligado covalentemente a la proteína —el grupo carbonilo reacciona con un grupo amino para generar una imina (Sec. 26.11)—, sino que además es retenido en un bolsón lipófilo.



β-Caroteno

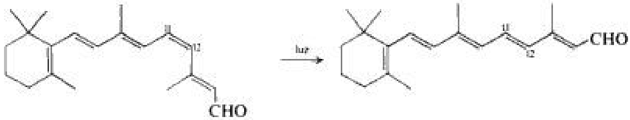


Vitamina A_1
(Retinol)



11-*cis*-Retinal

Cuando la luz incide en la rodopsina, sólo hace una cosa, para no tomar ninguna parte más: transforma 11-*cis*-retinal en 11-*trans*-retinal. *Esta transformación, este cambio de un isómero geométrico en otro, constituye el comienzo del proceso visual*; se trata del eslabón que conecta la incidencia luminica con la serie de reacciones químicas que genera los impulos nerviosos que permiten *ver*.



11-*cis*-Retinal 11-*trans*-Retinal

La luz transfiere energía a la rodopsina, energía que ocasiona una transformación $\pi \rightarrow \pi^*$ en la parte correspondiente al retinal (Sec. 16.5); el efecto es la apertura de un doble enlace carbono-carbono y permite la *forma* del retinal: se elimina el doblez y la molécula se estira. [Esta diferencia del aspecto entre isómeros *cis* y *trans* es la misma que se vio para el caucho y la gutapercha (Sec. 36.8), y para ácidos carboxílicos no saturados de las grasas (Sección 37.2).] Con el cambio de forma de la parte retinal, se produce una modificación del aspecto de toda la molécula de rodopsina; la porción proteínica tiene que acomodar su conformación para dar cabida a este huésped alterado. Se cree que esto afecta a la permeabilidad de ciertas membranas, permitiendo el paso de iones Ca^{++} que desencadenan los impulsos nerviosos hacia el cerebro. El proceso completo es extraordinariamente eficiente: el ojo humano puede detectar la absorción de hasta sólo *cinco* fotones de luz con cinco bastones.

A continuación, sucede mucho más: toda una serie de reacciones catalizadas por enzimas que proporcionan la energía necesaria para reconvertir *trans*-retinal en su isómero menos estable *cis*, de manera que el proceso pueda recomenzar nuevamente.

Lo que se ha descrito es la absorción de luz por los bastones de un mamífero. Animales de clases muy diferentes, como artrópodos o moluscos, por ejemplo, tienen sistemas ópticos muy distintos. No obstante, a pesar de las diferencias anatómicas, el proceso de ver siempre comienza con la misma reacción orgánica sencilla: la transformación de 11-*cis*-retinal en su isómero geométrico.

41.4 La fuente de la energía biológica. La función del ATP

El petróleo es una reserva de combustible que puede proporcionar energía mientras dure. Se quema y usa el calor generado indirectamente para calentarnos, o convirtiéndolo en otros tipos de energía: mecánica, para mover cosas; eléctrica que se transforma —en algún lugar más conveniente que aquél en el cual se produjo la combustión original— en luz o energía mecánica, o nuevamente en calor.

La energía que necesitan nuestros organismos para mantenerse templados, moverse y generar tejidos nuevos también proviene de una fuente alimentaria: de carbohidratos, principalmente en forma de almidón. (También nos alimentamos de otros animales, pero la cadena vuelve por último a un consumidor de carbohidratos.) Un análisis a fondo muestra que se obtiene energía de los alimentos en la misma forma que del petróleo: se oxidan a dióxido de carbono y agua.

Sin embargo, esta reserva de alimentos no es una reserva limitada que se agota gradualmente. Nuestra provisión de carbohidratos, y del oxígeno correspondiente, se reabastece constantemente por la recombinación de dióxido de carbono y agua en los vegetales. La energía para esta recombinación proviene, desde luego, del Sol.

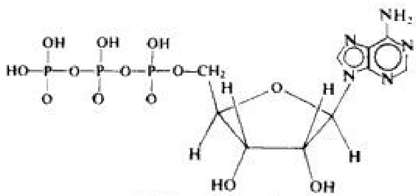
Se describe el petróleo y los carbohidratos como fuentes de energía; asimismo, se podrían considerar como «moléculas ricas en energía», pero el oxígeno que también se

consume en la oxidación es igualmente una fuente energética. Lo que realmente se quiere indicar es que el contenido energético de carbohidratos (o petróleo), más oxígeno, es mayor que el de dióxido de carbono, más agua. (En suma, son más débiles los enlaces que se han de romper —contienen más energía— que los que se han de formar.) Es evidente que estos reactivos sólo son ricos en energía en relación con los productos específicos en que se quieren convertir. Esto es suficiente, sin embargo. En este mundo particular, éstas *son* las fuentes de energía.

Por tanto, el organismo absorbe carbohidratos y oxígeno para liberar finalmente dióxido de carbono y agua; durante el proceso se genera gran cantidad de energía. Pero, ¿en qué forma, y cómo se utiliza para mover músculos, transportar solutos y construir nuevas moléculas? Por cierto que ninguna de nuestras células contiene un fuego minúsculo en que arden carbohidratos alegremente para mover una minimáquina de vapor con la que un químico orgánico enano cocina sus mezclas reaccionantes. Tampoco tenemos una planta central de fuerzas en la que quemamos carbohidratos, cuya energía es distribuida mediante pequeñas cañerías de vapor o cables eléctricos para accionar máquinas musculares o hacer funcionar fábricas de proteínas y grasas.

En un organismo vivo, prácticamente todo el sistema energético es químico. Se genera, transporta y consume energía mediante reacciones químicas y compuestos químicos. En vez de una sola reacción con una gran caída desde el nivel energético de carbohidratos y oxígeno hasta el del dióxido de carbono y agua —como cuando se quema un leño, por ejemplo—, hay una larga serie de reacciones químicas en la que el nivel de energía desciende en pequeñas cascadas. Al fin y al cabo, la energía reside en las moléculas involucradas: a medida que éstas se desplazan por el organismo transportan energía.

En estas reacciones aparece constantemente un compuesto, el *trifosfato de adenosina* (ATP). Los bioquímicos lo llaman molécula «rica en energía», pero no hay nada de mágico



Trifosfato de adenosina
ATP

en esta expresión. El ATP no lleva consigo una pequeña carga de energía que salpique sobre moléculas para hacerlas reaccionar, ni tampoco se hidroliza al costado de otras moléculas, transfiriéndoles su energía en alguna forma misteriosa. Sencillamente, el ATP sufre reacciones y, en realidad, una sola: *fosforila*; es decir, transfiere un grupo fosforilo, $-PO_3H_2$, a otra molécula. Por ejemplo:

$$\underset{\text{Trifosfato de adenosina}}{\text{ATP}} + \underset{\text{Un alcohol}}{\text{R—O—H}} \longrightarrow \underset{\text{Difosfato de adenosina}}{\text{ADP}} + \underset{\text{Un éster fosfórico}}{\text{R—O—PO}_3\text{H}_2}$$

El ATP se conoce como «fosfato de alta energía», que significa sencillamente que se trata de un agente fosforilante bastante reactivo. Es como si se llamara al anhídrido acético «acetato de alta energía», porque es un agente acetilante superior al ácido. En esto hay, de hecho, un paralelo verdadero: el ATP también es un anhídrido, en este caso de un ácido fosfórico sustituido, y es un buen agente fosforilante por las mismas razones que hacen del anhídrido acético un buen acetilante.

Cuando el ATP pierde un grupo fosforilo ante otra molécula, se convierte en ADP, *difosfato de adenosina*; si se ha de regenerar ATP, se debe fosforilar el propio ADP, lo que sucede por medio de otros compuestos que son fosforilantes suficientemente buenos para lograrlo. El aspecto importante en todo esto realmente no es el nivel energético de los diversos agentes fosforilantes, mientras sean suficientemente reactivos para cumplir su función, sino el hecho de que *el nivel energético de los carbohidratos y sus productos de oxidación va descendiendo gradualmente hasta el nivel de dióxido de carbono y agua.* Estos compuestos y el oxígeno se encuentran donde está la energía, siendo el ATP un reactivo que ayuda a que ella sea accesible.

Hemos visto que los factores que estabilizan productos, muy a menudo también estabilizan al estado de transición que conduce a ellos: es decir, muchas veces hay un paralelo entre ΔH y E_{act}. Hasta ese punto, también puede formar parte el nivel energético de los diversos agentes fosforilantes: los menos estables —es decir, menos estables con respecto al anión fosfato— pueden tender, en general, a transferir fosfato a los agentes fosforilantes más estables. Es evidente que si alguna de las transferencias de fosfato fuera demasiado endotérmica, necesitaría una E_{act} prohibitivamente alta para reaccionar (véase Sec. 2.17).

En las siguientes secciones se verán algunas de las reacciones específicas en las que participa el ATP.

41.5 Oxidación biológica de carbohidratos

A continuación se presenta el cuadro general de la oxidación biológica de carbohidratos. Partiendo del glicógeno («generador de azúcar»), la forma de almacenamiento de carbohidratos en el cuerpo animal, del que se sabe que es un polímero de D-glucosa, semejante al almidón (Sec. 39.9).

El trayecto del glicógeno hasta dióxido de carbono y agua es largo. Comprende docenas de reacciones, cada una de las cuales es catalizada por su propio sistema enzimático. A su vez, cada una de estas reacciones se realiza en varios pasos, cuya mayoría es desconocida. (Considérese lo que implica la «reacción» catalizada por quimotripsina.) Se puede dividir dicho trayecto en tres etapas: (a) en primer lugar, se degrada glicógeno hasta las moléculas de D-glucosa que lo componen; (b) luego, se degrada la propia glucosa a unidades de tres carbonos, por *glicólisis* («ruptura del azúcar»); (c) estas unidades se transforman en dióxido de carbono y agua por medio de la *respiración*. El oxígeno sólo entra en la tercera etapa: las dos primeras son anaeróbicas («sin aire»).

La primera etapa, **degradación del glicógeno**, se reduce simplemente a la ruptura hidrolítica de uniones acetálicas (Sec. 28.16), esta vez por catálisis enzimática.

$$\underset{\text{Glicógeno}}{(C_6H_{10}O_5)_n} + nH_2O \xrightarrow{\text{enzima}} \underset{\text{D-Glucosa}}{nC_6H_{12}O_6}$$

La segunda etapa, **glicólisis**, comprende 11 reacciones y 11 enzimas. La suma de estas reacciones corresponde a:

$$\text{D-glucosa} + \underset{\text{Fosfato}}{2HPO_4^{2-}} + 2ADP^{3-} \longrightarrow \underset{\text{Lactato}}{2CH_3CHOHCOO^-} + 2H_2O + 2ATP^{4-}$$

No hay consumo de oxígeno y se ha bajado muy poco en la colina energética hacia el dióxido de carbono y agua. Lo importante es que se ha logrado un comienzo en la ruptura de los cinco enlaces carbono-carbono de la glucosa y que se han convertido dos moléculas de ADP en ATP. (Se necesita ATP para algunas de las etapas de la glicólisis, pero hay una producción *neta* de dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa consumida.)

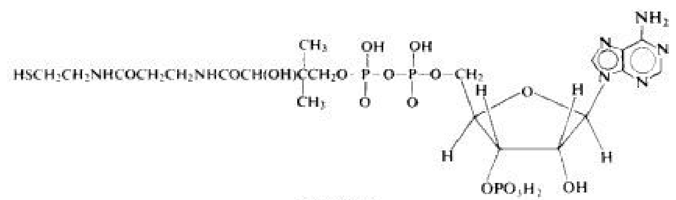
La tercera etapa, **respiración**, es un sistema complejo de reacciones en el que se oxidan moléculas proporcionadas por la glicólisis. Se consume oxígeno, se forma dióxido de carbono y agua, y se produce energía.

Véase el enlace entre glicólisis y respiración. Las necesidades energéticas para el trabajo muscular son proporcionadas normalmente por la respiración. Sin embargo, durante periodos breves de ejercicio violento, la respiración no es capaz de soportar toda la carga, de modo que la sangre no puede suministrar suficiente oxigeno. Cuando esto sucede, se apela a la glicólisis para que aporte la diferencia de energía. El producto final de la glicólisis, ácido láctico, se acumula en los músculos, lo que produce cansancio. La sangre elimina gradualmente este ácido láctico y reconstituye el glicógeno que nuevamente puede ingresar al ciclo glicolítico.

El último paso de la glicólisis es la reducción de ácido pirúvico a láctico. (A propósito, el reductor es un viejo conocido: dinucleótido de nicotinamida-adenina reducido, Secs. 22.2 a

$$\underset{\text{Piruvato}}{CH_3COCOO^-} + \underset{\text{Dinucleótido de nicotinamida-adenina reducido}}{NADH} + H^+ \longrightarrow \underset{\text{Lactato}}{CH_3CHOHCOO^-} + \underset{\text{Dinucleótido de nicotinamida-adenina}}{NAD^+}$$

22.4 y 40.15.) Sin embargo, durante la mayor parte del tiempo la glicólisis no llega hasta el final. Por el contrario, el ácido pirúvico es desviado y oxidado a ácido acético, en forma de un tiol-éster, $CH_3CO\text{-}S\text{-}CoA$, que se deriva de la *coenzima A*, por lo que se le llama «acetilcoenzima A».



Coenzima A
CoA

Los productos de la glicólisis se introducen en el ciclo respiratorio en forma de acetil-CoA.

Esta acetil-CoA que representa el combustible para la respiración, no sólo proviene de carbohidratos, sino también de la degradación de aminoácidos y grasas, por lo que es el eslabón común entre los tres tipos de alimentos y el proceso productor de energía. (Acetil-CoA es aún más que esto: como se verá, es también el bloque constructivo mediante el cual se sintetizan las largas cadenas de ácidos grasos.)

Tioles son análogos azufrados de alcoholes; tienen el grupo sulfhidrilo, —SH, que tiene muchas funciones en la química de biomoléculas. Se oxida con facilidad, de modo que dos de estos grupos se convierten en uniones disulfuro, —S—S—, que permiten el enlace de dos cadenas peptídicas diferentes, o la unión de dos partes distintas de una misma cadena. (Por ejemplo, véase oxitocina, Sec. 40.8.) Tioles forman el mismo tipo de compuestos que alcoholes: *tio*éteres, *tio*acetales, *tio*ésteres. Los grupos tioéster demuestran el mismo comportamiento químico que corresponde atribuirles: sufren sustitución nucleofílica del acilo y confieren acidez a hidrógenos α, esto último más efectivamente que sus análogos oxigenados.

41.6 Mecanismo de una oxidación biológica

A continuación se tratará con cierto detalle uno de los numerosos pasos en la oxidación de carbohidratos.

$$H_2O_3P{-}O{-}CH_2CHOHCHO \qquad H_2O_3P{-}O{-}CH_2CHOHCOOH$$

3-Fosfato de D-gliceraldehido — Acido 3-fosfoglicérico

Aunque en la glicólisis no hay una oxidación *neta*, la hay en algunas de sus reacciones individuales. Aproximadamente a mitad de camino de las 11 etapas, se llega a la formación del 3-fosfato de D-gliceraldehído y su oxidación a ácido 3-fosfoglicérico. En el transcurso de esta conversión, se une un ion fosfato al ADP para generar una molécula de ATP.

De hecho, esta conversión comprende dos reacciones. Se oxida primero el 3-fosfato de D-gliceraldehído, pero no directamente al ácido 3-fosfoglicérico correspondiente, sino que se

$$^{2-}O_3POCH_2CHOH{-}CHO + NAD^+ + HPO_4^{2-} \rightleftharpoons {}^{2-}O_3POCH_2CHOH{-}\underset{\large O}{\underset{\|}{C}}{-}O{-}PO_3^{2-} + NADH + H^+$$

3-Fosfato de D-gliceraldehido; Fosfato; 1,3-Difosfoglicerato

$$^{2-}O_3POCH_2CHOH{-}\underset{\large O}{\underset{\|}{C}}{-}O{-}PO_3^{2-} + ADP^{3-} \rightleftharpoons {}^{2-}O_3POCH_2CHOH{-}COO^- + ATP^{4-}$$

1,3-Difosfoglicerato; 3-Fosfoglicerato

capta un ion fosfato para formar un anhídrido mixto, 1,3-difosfoglicerato, un agente fosforilante muy reactivo que en la segunda reacción transfiere un grupo fosforilo a ADP, convirtiéndolo en ATP.

¿Cómo sucede todo esto? Para la primera reacción se requiere la enzima *3-fosfato de gliceraldehído-deshidrogenasa* («la enzima que deshidrogena 3-fosfato de gliceraldehído»). Ni

mucho menos se conoce tan bien su acción como la de la quimotripsina, pero lo siguiente es lo que se cree que sucede: se adiciona un grupo sulfhidrilo (—SH) de la enzima al carbonilo de 3-fosfato de gliceraldehído. Los tioles son los análogos azufrados de alcoholes, de modo que el producto es un hemiacetal:



más correctamente, es un hemi*tio*acetal, por lo que es un éter (un *tio*éter) y un alcohol a la vez. Tal grupo alcohólico se oxida con particular facilidad a carbonilo.

El agente oxidante es un compuesto que, como el ATP, aparece constantemente en estas reacciones: el viejo conocido dinucleótido de nicotinamida-adenina (NAD), cuyo grupo funcional, recuérdese, es el anillo de la piridina (Sec. 40.15), puede aceptar un ion hidruro para formar NADH. Al igual que el medio acetálico, también NAD se encuentra unido a la enzima, en una posición adecuada para que la reacción sea fácil (Fig. 41.3).

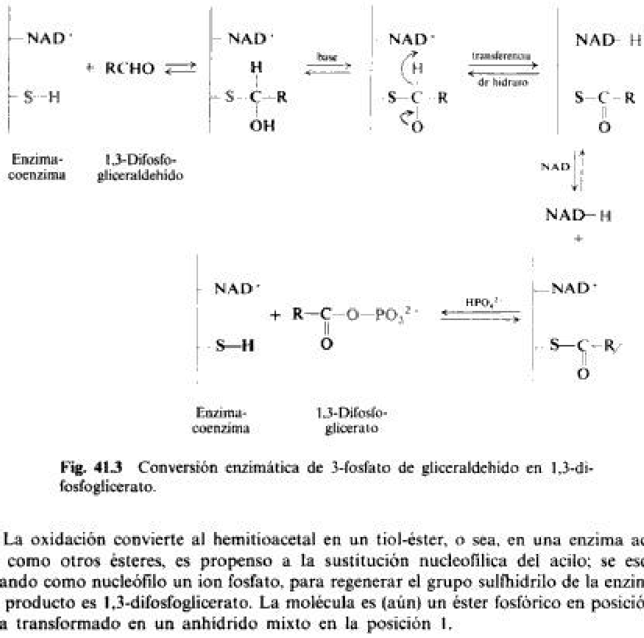


Fig. 41.3 Conversión enzimática de 3-fosfato de gliceraldehído en 1,3-difosfoglicerato.

La oxidación convierte al hemitioacetal en un tiol-éster, o sea, en una enzima acilada que, como otros ésteres, es propenso a la sustitución nucleofílica del acilo; se escinde, actuando como nucleófilo un ion fosfato, para regenerar el grupo sulfhidrilo de la enzima. El otro producto es 1,3-difosfoglicerato. La molécula es (aún) un éster fosfórico en posición 3 y se ha transformado en un anhídrido mixto en la posición 1.

El grupo fosforilo del anhídrido se transfiere fácilmente; en otra reacción catalizada por enzimas, 1,3-difosfoglicerato reacciona con ADP para generar 3-fosfoglicerato y ATP. El 3-fosfoglicerato persiste en el proceso de la glicólisis.

El ATP queda disponible para actuar como agente fosforilante, como por ejemplo, para convertir una molécula de D-glucosa en D-glucosa-6-fosfato, con lo que contribuye a la iniciación de otra molécula en el proceso de la glicólisis; para contribuir en la síntesis de ácidos grasos, y para modificar uniones cruzadas entre moléculas de *actina* y *miosina*, lo que causa la contracción muscular.

El NADH producido también queda disponible para cumplir *su* función de agente reductor. Por ejemplo, puede reducir piruvato a lactato en la última etapa de la glicólisis. Los electrones adicionales que lo convierten en un agente reductor se transfieren, y son aceptados finalmente por el oxígeno molecular.

Es éste un ambiente químico extraño y complejo, pero se reconocen en él tipos de compuestos que resultan familiares: hemiacetales, ésteres, anhídridos, ácidos carboxílicos, y tipos de reacciones también conocidas: adición nucleofílica a carbonilos, transferencia de hidruro, sustitución nucleofílica del acilo. Subyacente a todo está la sinforia: la reunión de las moléculas de manera que puedan reaccionar rápidamente y con selectividad y especificidad.

41.7 Biosíntesis de ácidos grasos

Si un animal ingiere más carbohidratos de los que consume, acumula el exceso: en parte, en forma del polisacárido glicógeno (Sec. 39.9), pero principalmente en forma de grasas, que son triacilgliceroles (Sec. 37.2), ésteres que se derivan (en la mayoría de los casos) de ácidos carboxílicos de cadena larga con *número par* de átomos de carbono. Se ha dicho que estos números pares son la consecuencia natural del modo de la síntesis de dichos ácidos en sistemas biológicos.

Los ácidos grasos presentan un número par de átomos de carbono, porque se generan de dos en dos carbonos a la vez a partir de unidades de ácido acético, procedentes de acetil-CoA: el tiol-éster derivado del ácido acético y de la coenzima A (Sec. 41.5). Se forma acetil-CoA tanto en la glicólisis, como se acaba de ver, como por oxidación de ácidos grasos.

Véase a continuación cómo se forman los ácidos grasos con unidades de acetil-CoA. Hay que tener presente que también en este proceso cada reacción es catalizada por una enzima específica y que cada una de ellas comprende varios pasos que abarcan la enzima de algún modo directo y verdaderamente químico.

La acetil-CoA absorbe primero dióxido de carbono (1) para formar malonil-CoA. (Esto no sucede directamente, sino que primero se combina el dióxido de carbono con el grupo

(1) $$\underset{\text{Acetil-CoA}}{CH_3CO{-}S{-}CoA} + \mathbf{CO_2} + ATP \rightleftharpoons \underset{\text{Malonil-CoA}}{\mathbf{HOOC}{-}CH_2CO{-}S{-}CoA} + ADP + \text{fosfato}$$

prostético de la enzima, *la acetil-CoA-carboxilasa*, para ser transferido a continuación a la acetil-CoA.) De algún modo debe estar implicado el *carácter de carbanión* del carbono α de la acetil-CoA, como en el caso de la carbonatación de un reactivo de Grignard.

En los pasos restantes reaccionan los ácidos acético y malónico, no como ésteres de CoA, sino como tiósteres de la *proteína portadora de acilo* (PPA), que es una proteína pequeña con un grupo prostético bastante similar a la CoA. Estos ésteres se forman según (2) y (3), reacciones que se pueden identificar como ejemplos de transesterificación.

(2) $CH_3CO{-}S{-}CoA + ACP{-}SH \rightleftharpoons CH_3CO{-}S{-}ACP + CoA{-}SH$
Acetil-S-PPA

(3) $HOOCCH_2CO{-}S{-}CoA + ACP{-}SH \rightleftharpoons HOOCCH_2CO{-}S{-}ACP + CoA{-}SH$
Malonil-S-PPA

Comienza, ahora, el primero de muchos ciclos similares. Se condensa acetil-S-PPA con malonil-S-PPA (4) para generar una cadena de cuatro carbonos.

(4) $CH_3CO{-}S{-}ACP + HOOCCH_2CO{-}S{-}ACP \rightleftharpoons$
$CH_3CO{-}CH_2CO{-}S{-}ACP + CO_2 + ACP{-}SH$
Acetoacetil-S-PPA

En este punto se puede apreciar una gran analogía con la síntesis malónica (Sec. 30.2); se pierde aquí el dióxido de carbono absorbido en la reacción (1): su función fue la de generar malonato, con sus hidrógenos α considerablemente ácidos, o sea, su carbono α semejante a un carbanión. Aquí, como en el tubo de ensayo, es fundamental la formación de enlaces carbono-carbono; tanto aquí, como en el tubo de ensayo, el carbono semejante a un carbanión tiene una función clave (Sec. 30.1). En la síntesis malónica, la etapa de condensación precede a la de la descarboxilación. En este caso, es probable que estos pasos sean concertados, siendo la pérdida de dióxido de carbono la que proporciona la fuerza motriz para la reacción.

Los pasos siguientes son una copia exacta de lo que se haría en laboratorio: reducción a alcohol (5), deshidratación (6) e hidrogenación (7). El agente reductor es fosfato del dinucleótido de nicotinamida-adenina reducido, NADPH (Sec. 40.15), tanto para (5) como para (7).

(5) $CH_3CO{-}CH_2CO{-}S{-}ACP + NADPH + H^+ \rightleftharpoons$
$\text{D-}CH_3CHOH{-}CH_2CO{-}S{-}ACP + NADP^+$
D-β-Hidroxibutiril-S-PPA

(6) $\text{D-}CH_3CHOH{-}CH_2CO{-}S{-}ACP \rightleftharpoons trans\text{-}CH_3CH{=}CHCO{-}S{-}ACP + H_2O$
Crotonil-S-PPA

(7) $trans\text{-}CH_3CH{=}CHCO{-}S{-}ACP + NADPH + H^+ \rightleftharpoons$
$CH_3CH_2{-}CH_2CO{-}S{-}ACP + NADP^+$
n-Butiril-S-PPA

Se tiene ahora un ácido graso saturado de cadena recta con el que nuevamente comienza el ciclo: su reacción con malonil-S-PPA, descarboxilación, reducción, deshidratación, hidrogenación. Después de siete ciclos similares se llega al ácido de 16 carbonos, el

palmítico; y por alguna razón, el proceso se detiene aquí. Se pueden añadir más carbonos, pero mediante un proceso diferente; también es posible introducir dobles enlaces para formar ácidos no saturados. Finalmente, se forman los ésteres del glicerol, triacilgliceroles, para ser almacenados y, cuando sea necesario, oxidarlos para generar energía. También se forman fosfoglicéridos (Sec. 37.8) para colaborar en el desarrollo de las paredes celulares.

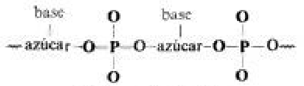
Las enzimas son catalizadores extraordinarios. Sin embargo, a pesar de sus poderosos efectos sinfóricos, las reacciones biológicas eligen el camino más fácil. Para hacerlo, aprovechan los mismos efectos estructurales que utiliza el químico orgánico: la acidez de hidrógenos α, la capacidad que tienen ciertos grupos para desprenderse, la facilidad de descarboxilación de β-cetoácidos.

41.8 Nucleoproteínas y ácidos nucleicos

En toda célula viva hay **nucleoproteínas**: sustancias formadas por proteínas, combinadas con polímeros naturales de otro tipo, los **ácidos nucleicos**. De todos los campos de la química, el estudio de los ácidos nucleicos quizá sea el más valioso, puesto que estos compuestos son las sustancias de la herencia. En la siguiente sección se expone brevemente la estructura de estos ácidos nucleicos, para poderla relacionar con su función literalmente vital en la herencia.

A pesar de ser químicamente diferentes, los ácidos nucleicos son semejantes a las proteínas en un aspecto fundamental: tienen una cadena larga, una espina dorsal, que es la misma (salvo por su longitud) en todas las moléculas de ácidos nucleicos; además, hay una serie de grupos unidos a esta columna que caracterizan a cada ácido nucleico individual, debido a su naturaleza y secuencia.

Mientras la espina dorsal de una molécula proteínica es una cadena poliamídica (una cadena polipeptídica), la de una molécula de ácido nucleico es un poliéster (lo que se denomina cadena *polinucleotídica*). El éster se deriva del ácido fosfórico (la parte ácida) y de un azúcar (la parte alcohólica).



Cadena polinucleotídica

En el grupo de ácidos nucleicos conocidos como ácidos ribonucleicos (ARN), el azúcar corresponde a D-ribosa (Sec. 38.12), mientras que el azúcar de los ácidos denominados desoxirribonucleicos (ADN), es D-2-desoxirribosa. (El prefijo *2-desoxi* indica la ausencia de un grupo —OH en la posición 2.) Las unidades de azúcar se hallan en forma furanósica y se encuentran unidas al fosfato por medio de los hidroxilos en C-3 y C-5 (Fig. 41.4).

Hay una de varias bases heterocíclicas unida al C-1 de cada azúcar por una ligadura β. Una unidad base-azúcar se denomina *nucleósido*; una unidad base-azúcar-ácido fosfórico es un *nucleótido*. Se ilustra un ejemplo de nucleótido en la figura 41.5.

En el ADN se encuentran principalmente las cuatro bases siguientes: *adenina* (A) y *guanina* (G) que contienen el sistema anular purínico, y *citosina* (C) y *timina* (T) que contienen el anillo de la pirimidina. El ARN contiene adenina, guanina, citosina y *uracilo* (U). (Véase Fig. 41.6.)

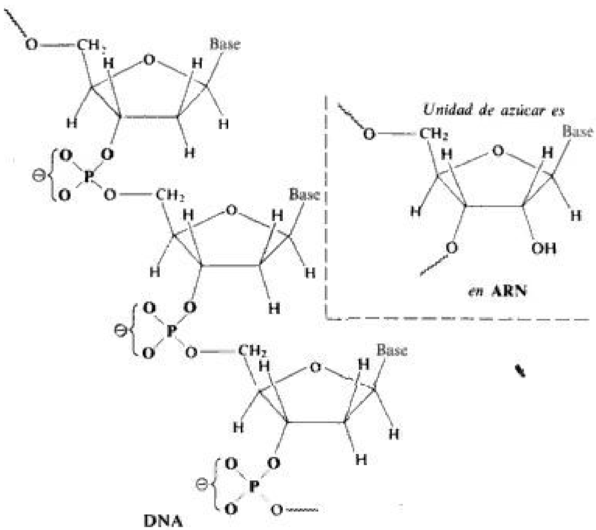


Fig. 41.4 Acidos desoxirribonucleico (ADN) y ribonucleico (ARN).

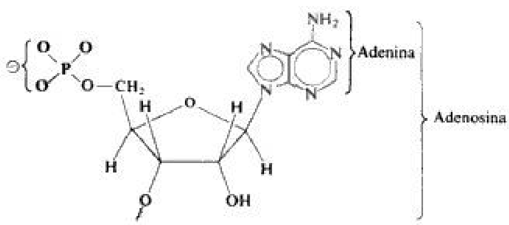
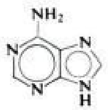


Fig. 41.5 Un nucleótido: una unidad de ácido adenílico de ARN. En este caso, el nucleósido es adenosina, y la base heterocíclica es adenina.

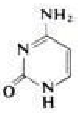
Las proporciones de estas bases y su secuencia a lo largo de la cadena polinucleotídica difieren de un tipo de ácido nucleico a otro. Esta estructura primaria se estudia de forma esencialmente análoga a la de proteínas, o sea, por degradación hidrolítica e identificación de los fragmentos. La longitud enorme de una molécula de ADN hace que este trabajo sea formidable: en 1968 se vaticinó que la secuencia de bases, aún de la cadena más corta de ADN, difícilmente podría determinarse antes del siglo XXI; sin embargo, nueve años más



Adenina



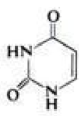
Guanina



Citosina



Timina



Uracilo

Fig. 41.6 Bases heterocíclicas de ADN y ARN. Las bases se unen al azúcar a través del —NH de la parte de abajo de cada fórmula, es decir, el C-1 del azúcar reemplaza al —H.

tarde, en 1977, Sanger (Sec. 40.9) publicó la secuencia completa del ADN del bacteriófago ϕX174, un virus que infecta al *E. coli*. Esta molécula de ADN, torcida para formar un anillo gigante, se compone de 5386 residuos de nucleótidos. (Por este trabajo, Sanger recibió el Premio Nobel, por segunda ocasión, en 1980.)

Ahora bien, ¿cuál es la estructura secundaria de los ácidos nucleicos? En el otoño de 1951, J. D. Watson (actualmente en el Laboratorio de Cold Spring Harbor) y F. H. C. Crick (Universidad de Cambridge) comenzaron a trabajar juntos en la estructura del ADN. Atacaron el problema por la vía que había seguido Pauling en su estudio de proteínas (Sección 40.16). Debieron desarrollar una estructura que estuviera de acuerdo con la evidencia química y de rayos X, siendo consecuente, al mismo tiempo, con todas las características estructurales de las unidades implicadas: tamaño y forma molecular, ángulos y longitudes de enlaces, configuraciones y conformaciones. De las pruebas químicas, la pieza más desconcertante y, desde luego, la pista más valiosa, era ésta: a pesar de que la proporción de bases varía de un ADN a otro, siempre resulta que A = T y G = C.

Trabajando con modelos químicos, Watson y Crick montaron una estructura en la que todos los bloques constructivos se ajustaban sin aglomerarse y, lo que era de importancia fundamental, que permitía la estabilización máxima mediante puentes de hidrógeno: no sólo muchos de ellos, sino incluso puentes del tipo que Pauling había demostrado que eran los más fuertes, aquellos con un arreglo lineal de N—H—N o N—H—O. En abril de 1953, Watson y Crick publicaron la estructura que habían logrado: la ahora famosa *doble hélice*, que les valió el Premio Nobel en 1962. En la figura 41.7 se muestra un modelo de una pequeña porción de la doble hélice; al principio del capítulo se muestra una representación del ADN, generada por una computadora, vista *a lo largo* de la doble hélice.

Fig. 41.7 Doble hélice del ADN. Se muestran dos vueltas y media.

Fig. 41.8 Representación esquemática de la estructura de doble hélice propuesta para ADN. Ambas hélices son derechas y opuestas; 10 residuos por vuelta. Puentes de hidrógeno entre las hélices.

El ADN está constituido por dos cadenas polinucleotidicas trenzadas para formar una doble hélice con un diámetro de 20 Å (como se ilustra esquemáticamente en Fig. 41.8). Cada hélice es derecha y posee 10 unidades nucleotidicas por cada vuelta completa, que se cumple cada 34 Å a lo largo del eje. Las dos cadenas apuntan en direcciones opuestas, esto es, las unidades desoxirribosa tienen orientación opuesta, de manera que la secuencia es C-3, C-5 en una cadena, y C-5, C-3, en la otra.

(*b*)

Fig. 41.9 Puentes de hidrógeno en las bases del ADN; (*a*) adenina-timina; (*b*) guanina-citosina. Las bases encajan exactamente debido a que se forman dos puentes de hidrógeno entre adenina y timina, y tres entre guanina y citosina. (El otro puente de hidrógeno potencial que se observa es el punto de unión con la desoxirribosa.)

Las cadenas se mantienen unidas por puentes de hidrógeno a intervalos; éstos son lineales, entre adenina y timina, y entre guanina y citosina. Sencillamente, A = T y C ≡ G, porque siempre A está *ligado a* T, y G siempre está *ligado a* C. Puentes de hidrógeno entre otras bases apareadas no les permitirían encajar en la estructura helicoidal doble. Por consiguiente, ambas hebras no son idénticas, sino complementarias: en oposición a cada A de una cadena se encuentra una T de la otra, y opuesto a cada G hay una C. (Véase Figura 41.9.)

En la estructura secundaria de ARN nuevamente se involucran hélices, pero esta vez casi siempre de una sola hebra. Estas moléculas varían considerablemente de tamaño: algunas son muy largas, como las de ADN, mientras que otras son mucho más pequeñas y contienen menos de 100 residuos.

Sólo se ha tratado la estructura secundaria de los ácidos nucleicos. A nivel terciario, y aún más allá, hay que tener en cuenta la forma en que están ligados a proteínas, y la forma en que estas nucleoproteínas se enrollan y doblan para formar el cromosoma —por ejemplo, ¿cómo es posible ajustar *cuatro metros* de ADN en una sola célula de sólo dos diezmilésimas de metro de diámetro?

Sin embargo, el meollo de todo esto está en la doble hélice, que no sólo cumple con todas las normas establecidas por Watson y Crick, sino que también (con una sencillez y belleza difíciles de prever) explica la capacidad del ADN para ejercer su doble función: como almacén de información hereditaria y como director de la síntesis de proteínas.

41.9 Química y herencia. El código genético

¿Exactamente cómo se relaciona la estructura de los ácidos nucleicos con su función en la herencia? Los ácidos nucleicos controlan la herencia *a nivel molecular*. La doble hélice ADN es el almacén de la información hereditaria del organismo. Se guarda esta información por medio de la secuencia de bases a lo largo de la cadena polinucleotídica; se trata de un mensaje «escrito» en un idioma de sólo cuatro letras: A, G, T, C (adenina, guanina, timina, citosina).

El ADN debe *conservar* y *emplear* esta información, lo que hace mediante dos propiedades: (a) las moléculas de ADN pueden autoduplicarse, es decir, pueden sintetizar otras moléculas de ADN idénticas a las originales; y (b) las moléculas de ADN pueden controlar la síntesis, de manera exacta y específica, de las proteínas que son características de cada tipo de organismo.

(Todo esto es un asunto de reciprocidad, un sistema firmemente entramado de toma-y-daca. Toda actividad del ADN requiere la catálisis por medio de una enzima: la duplicación, por ejemplo, necesita ADN-polimerasa. No obstante, todas estas enzimas son proteínas que sólo existen porque originalmente fueron hechas, mediante catálisis enzimática, por la dirección del ADN.)

Está en primer lugar la cuestión de la *autoduplicación*. La secuencia de bases en una cadena de la doble hélice controla la de la otra cadena. Ambas cadenas se ajustan como una mano y un guante, como lo describe F. H. C. Crick. Se separan, y se forma alrededor de la mano otro guante, mientras que dentro del guante se genera una nueva mano, conservándose así el modelo para ser traspasado a la generación siguiente.

Luego está el asunto del control de la síntesis proteínica. Una serie específica de bases a

lo largo de la cadena polinucleotídica conduce a una secuencia particular de residuos de aminoácidos a lo largo de la cadena peptídica. Se ha comparado una proteína con una larga frase, escrita en un idioma de 20 letras: los 20 aminoácidos diferentes; en cambio, el mensaje hereditario se escribe en un lenguaje de sólo cuatro letras, esto es, se escribe mediante un *código*, en el cual cada palabra representa un aminoácido determinado.

El código genético ha sido descifrado, pero esto sólo es el comienzo. La investigación está ahora dirigida, entre otras cosas, a establecer las líneas de comunicación. El ADN hace de plantilla para la formación de moléculas de ARN. La doble hélice del ADN se desenrolla parcialmente y en torno a las hebras individuales se generan cadenas del ARN, de manera que el proceso es similar a la autoduplicación del ADN, salvo que estas cadenas nuevas contienen ribosa, en vez de desoxirribosa, y sólo corresponden a un segmento de la cadena del ADN. Este proceso se conoce como *transcripción*. La doble hélice del ADN se desenrolla parcialmente y se forman cadenas de ARN en torno a las hebras individuales; el proceso es similar a la autoduplicación del ADN, salvo que estas cadenas nuevas contienen ribosa, en vez de desoxirribosa y corresponden a sólo un segmento de la cadena del ADN. La serie de bases a lo largo de la cadena del ARN es distinta a la de la plantilla del ADN, pero queda determinada *por esta última*: frente a cada adenina del ADN, aparece uracilo en el ARN; frente a guanina, citosina; frente a timina, adeina, y frente a citosina, guanina. Por ejemplo, AATCAGTT del ADN se transforma en UUAGUCAA en el ARN.

Un tipo de ARN, muy adecuadamente denominado *ARN mensajero*, conduce el mensaje al ribosoma, que es el lugar donde realmente tiene lugar la síntesis proteínica. En el ribosoma, el ARN mensajero cita una serie de moléculas de *ARN transportador*, cada una de las cuales está cargada con un aminoácido específico. El orden con que comparecen las moléculas de ARN transportador, o sea, la secuencia con que se agregan los aminoácidos a la cadena proteínica, depende de la secuencia de bases a lo largo de la cadena de ARN mensajero. Por ejemplo, GAU es el código para ácido aspártico; UUU para fenilalanina y GUG para valina. Existen en el código 64 palabras de tres letras (*codones*) y sólo unos 20 aminoácidos, de modo que puede identificarse un mismo aminoácido con más de un codón: CUU y CUC, leucina; GAA y GAG, ácido glutámico.

Una diferencia en una sola base de la molécula de ADN o un solo error en la «lectura» del código puede ser la causa de un cambio en la secuencia de aminoácidos. El minúsculo defecto en la molécula de la hemoglobina que produce la anemia falciforme (Sec. 40.15) ha sido ubicado en un solo gen —un segmento de la cadena de ADN— en el que, posiblemente, aparece el codón GUG, en lugar de GAG. Hay pruebas que indican que los antibióticos causan una equivocación en la lectura del código y la muerte del organismo debido a que alteran el ribosoma.

Cuando se modifica la naturaleza de la base mediante una reacción química —oxidación, por ejemplo, o alquilación— se altera su tamaño y su capacidad para establecer puentes de hidrógeno, con lo que se deteriora el apareamiento de bases entre hebras. Este daño puede dar lugar a *mutaciones*; es decir, cambios en la secuencia de bases y, con aquellas, aumenta la posibilidad del desarrollo de células cancerosas. Los compuestos carcinógenos ejercen sus efectos de esta manera, y muchos de ellos por medio de una reacción familiar: sustitución nucleofílica, con un ataque mediante un nitrógeno básico de uno de estos anillos purínicos o pirimidínicos sobre un sustrato electrófilo: un epóxido, por ejemplo (Sec. 34.20).

De esta forma, la estructura de las moléculas de ácidos nucleicos determina la de las moléculas proteínicas. Por otra parte, se vio que la estructura de las moléculas de proteínas determina el modo de controlar los procesos de la vida. La biología se está convirtiendo más y más en una cuestión de formas y tamaños moleculares.

Para que estas moléculas puedan hacer lo que deben —el tipo de procesos que se han visto en este capítulo—, necesariamente deben ser *grandes*: sólo moléculas grandes pueden

ofrecer la variedad infinita de formas que se necesitan para llevar adelante la miriada de actividades diferentes que constituyen la vida. De todos los elementos, sólo el carbono puede proporcionar el marco para estas moléculas gigantes, de lo que parece desprenderse que las biomoléculas son, inevitablemente, moléculas orgánicas, y que la química de la vida es química orgánica.

PROBLEMAS

1. Se necesita dióxido de carbono para la conversión de acetil-CoA en ácidos grasos. Sin embargo, cuando se emplea dióxido de carbono marcado con ^{14}C, éste no aparece en los ácidos grasos formados. ¿Cómo se explica este resultado?

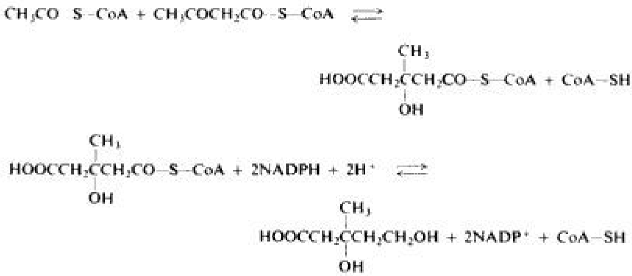
2. ¿Qué demuestran los dos siguientes hechos, considerados en conjunto, con respecto a la acción de quimotripsina? (a) Tanto acetato de *p*-nitrofenilo como tioacetato de *p*-nitrofenilo, $p\text{-}NO_2C_6H_4SCOCH_3$, se hidrolizan por catálisis quimotripsínica con la misma velocidad y dependencia de ésta del pH, a pesar de que —SR es un grupo saliente muy superior a —OR. (b) No hay intercambio de oxígeno (Sec. 24.17) durante la hidrólisis de un éster RCOOR' catalizada por quimotripsina.

3. Para cada una de las reacciones catalizadas por enzimas que se indican a continuación, explíquese la química orgánica fundamental implicada.

(a) Para permitir que acetil-CoA pueda atravesar la membrana mitocondria donde se genera, y llegar al citoplasma donde se forman los ácidos grasos, se convierte en ácido cítrico.



(b) El colesterol se compone de unidades isoprénicas derivadas del pirofosfato de isopentenilo (Sec. 10.31) que, a su vez, resulta del ácido mevalónico.



Acido mevalónico

4. En 1904, Franz Knoop desarrolló un esquema para la oxidación biológica de ácidos grasos. Cincuenta años más tarde se demostró que era correcto. En sus experimentos clave alimentó conejos

con ácidos grasos de fórmula $C_6H_5(CH_2)_nCOOH$. Cuando la cadena lateral ($n + 1$) contenía un número par de carbonos, se excretaba con la orina un derivado del ácido fenilacético, $C_6H_5CH_2COOH$; si el número era impar, se excretaba un derivado del ácido benzoico. ¿Qué hipótesis general permite formular estos resultados?

5. En la reacción de degradación de la glicólisis, se convierte D-fructosa-1,6-difosfato en 3-fosfato de D-gliceraldehído y en dihidroxiacetona, $CH_2OHCOCH_2OH$. ¿Básicamente, qué reacción es ésta? Hágase un esquema para un mecanismo probable, por supuesto que despreciando la función enzimática, de importancia capital. (*Indicación*: la enzima requerida se llama *aldolasa*. Véase Problema 25.14, Sec. 25.5.)

6. Las longitudes de las ondas electromagnéticas particulares absorbidas por rodopsina son, por definición, «luz visible» (Sec. 16.3). Imagínese una criatura cuya visión dependiera de la isomerización *cis-trans* de un alqueno simple, no conjugado, en lugar de un compuesto como retinal. Para tal criatura, ¿qué longitudes de onda de radiación representarían «luz visible»?

7. Cuando se hidroliza ARN no hay *ninguna* relación entre las cantidades de las cuatro bases que se obtienen que se asemeje a la observada para las bases del ADN. ¿Qué sugiere este hecho acerca de la estructura del ARN?

8. Cuando el ADN se desenrolla parcialmente en el proceso de la transcripción, sólo sirve una de las hebras individuales como plantilla para la síntesis del ARN. ¿Qué inconveniente habría si *ambas* hebras individuales actuasen como plantillas?

Lecturas sugeridas

General

Topics in Stereochemistry. Allinger, N. L., y Eliel, E. L., Eds., Nueva York, Wiley; una serie que comienza en 1967.
Comprehensive Organic Chemistry, Barton, D., y Ollis, W. D., Eds., 6 volúmenes. Nueva York, Pergamon, 1979.
Bender, M. L., *Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins.* Nueva York, Wiley, 1971.
Breslow, R., *Organic Reaction Mechanisms.* 2.ª ed. Nueva York, W. A. Benjamin, 1969.
Carey, F., y Sundberg, R., *Advanced Organic Chemistry.* 2.ª ed., 2 volúmenes. Nueva York, Plenum, 1983.
Carruthers, W., *Some Modern Methods of Organic Synthesis,* 2.ª ed. Nueva York, Cambridge University, 1978.
Advances in Physical Organic Chemistry, Gold, V., y Bethell, D., Eds., Nueva York, Academic; una serie que comienza en 1963.
Gould, E. S., *Mechanism and Structure in Organic Chemistry.* Nueva York, Holt, 1959.
Hammett, L. P., *Physical Organic Chemistry,* 2.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1970.
Hine, J., *Physical Organic Chemistry,* 2.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1962.
House, H. O., *Modern Synthetic Reactions,* 2.ª ed. Menlo Park, California, W. A. Benjamin, 1972.
Ingold, C. K., *Structure and Mechanism in Organic Chemistry,* 2.ª ed. Ithaca, Cornell University, 1969.
Jones, R. A. Y., *Physical and Mechanistic Organic Chemistry,* 2.ª ed. Nueva York, Cambridge University, 1984.
March, J., *Advanced Organic Chemistry,* 3.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1985.
Organic Reactions. Nueva York, Wiley; una serie que comienza en 1942. Cada capítulo analiza una reacción («La reducción de Clemmensen», «Oxidaciones con ácido peryódico», etc.) con especial énfasis en su aplicación a la síntesis.
The Chemistry of Functional Groups, Patai, S., Ed., Nueva York, Wiley-Interscience; una serie que comienza en 1964.
Chemistry of Carbon Compounds, Rodd, E. H., Ed., Nueva York, Elsevier; una serie que comienza en 1951, 2.ª ed., comienza en 1964, con suplementos en 1974.
Sykes, P., *A Guide to Mechanism in Organic Chemistry,* 5.ª ed. Nueva York, Longman, 1981.
Progress in Physical Organic Chemistry, Taft, R. W., Ed., Nueva York, Wiley; una serie que comienza en 1963.
Wheland, G. W., *Advanced Organic Chemistry,* 3.ª ed. Nueva York, Wiley, 1960.
Observación: Algunas de las obras arriba citadas se mencionarán más adelante con nombres abreviados; por ejemplo, O. R. III-2, en vez de *Organic Reactions,* Vol. III, Capítulo 2.

Estructura molecular y fuerzas intermoleculares

Baker, W., «The Widening Outlook in Aromatic Chemistry», *Chemistry in Britain,* **1**, 191, 250 (1965).
Benson, S. W., «Bond Energies» *J. Chem. Educ.,* **42**, 502 (1965).

Breslow, R., «The Nature of Aromatic Molecules», *Sci. American*, agosto, 1972, pág. 28.
Cartmell, E., y Fowles, G. W. A., *Valency and Molecular Structure*, 4.ª ed. Londres, Butterworths, 1977.
Coulson, C. A., «The Meaning of Resonance in Quantum Chemistry», *Endeavour*, **6**, 42 (1947).
Dewar, M. J. S., *Hyperconjugation*. Nueva York, Ronald, 1962.
Dewar, M. J. S., y Dougherty, R. C., *The PMO Theory of Organic Chemistry*. Nueva York, Plenum, 1975.
Fleming, I., *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. Nueva York, Wiley, 1976.
Fowles, G. W. A., «Lone Pair Electrons», *J. Chem. Educ.*, **34**, 187 (1957).
Fukui, K., *Theory of Orientation and Stereoselection*. Nueva York, Springer-Verlag, 1975.
Gilchrist, T. L., y Storr, R. C., *Organic Reactions and Orbital Symmetry*, 2.ª ed. Nueva York, Cambridge University, 1979.
Ingold, C. K., *Struct. and Mech.*, Capítulos I, II y IV.
Orchin, M., y Jaffé, H. H., *The Importance of Antibonding Orbitals*. Boston, Houghton-Mifflin, 1967.
Pauling, L., *The Nature of the Chemical Bond*, 3.ª ed. Ithaca, Cornell University, 1960.
Pearson, R. G., «Molecular Orbital Symmetry Rules», *Chem. Eng. News*, 28 de septiembre de 1970, pág. 66.
Verkade, P. E., «August Kekulé», *Proc. Chem. Soc.*, 205 (1958).
Vollmer, J. J., y Service, K. L., «Woodward-Hoffmann Rules: Electrocyclic Reactions», *J. Chem. Educ.*, **45**, 214 (1968); «Woodward-Hoffmann Rules: Cycloaddition Reactions», *J. Chem. Educ.*, **47**, 491 (1970).
Wheland, G. W., *Adv. Org. Chem.*, Capítulos 1 y 3.
Wheland, G. W., *Resonance in Organic Chemistry*. Nueva York, Wiley, 1955.
Woodward, R. B., y Hoffmann, R., *The Conservation of Orbital Symmetry*. Nueva York, Academic, 1970.

Isomería y estereoquímica

Applequist, J., «Optical Activity: Biot's Legacy», *American Scientist*, **75**, 58 (1987).
ApSimon, J. W., y Seguin, R. P., «Recent Advances in Asymmetric Synthesis», *Tetrahedron*, **35**, 2797 (1979).
Arigoni, D., y Eliel, E. L., «Chirality Due to the Presence of Hydrogen at Nonequivalent Positions», *Topics in Stereochem.*, **4**, 127 (1969).
Bassendale, A., *The Third Dimension in Organic Chemistry*. Nueva York, Wiley, 1984.
Bijvoet, J. M., «Determination of the Absolute Configuration of Optical Antipodes», *Endeavour*, **14**, 71 (1955).
Boyle, P. H., «Methods of Optical Resolution», *Quart. Revs.* (Londres), **25**, 323 (1971).
Cahn, R. S., «An Introduction to the Sequence Rule», *J. Chem. Educ.*, **41**, 116 (1964).
Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds*. Nueva York, McGraw-Hill, 1962.
Eliel, E. L., *Elements of Stereochemistry*. Nueva York, Wiley, 1969.
Eliel, E. L., et al., *Conformational Analysis*. Nueva York, Wiley-Interscience, 1965.
Eliel, E. L., «Stereochemical Nonequivalence of Ligands and Faces», *J. Chem. Educ.*, **57**, 52 (1980).
Kagan, H., *Organic Stereochemistry*. Nueva York, Wiley, 1979.
Klyne, W., y Buckingham, J., *Atlas of Stereochemistry*, 2.ª ed. Londres, Chapman and Hall, 1978.
Loewus, F. A.; Westheimer, F. H., y Vennesland, B., «Enzymatic Syntheses of Enantiomorphs of Ethanol-1-*d*», *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5018 (1953).
March, J., *Adv. Org. Chem.*, págs. 82 a 109, o Capítulo 4.
Mislow, K., *Introduction to Stereochemistry*. Nueva York, W. A. Benjamin, 1965.
Mislow, K., y Raban, M., «Stereochemical Relationships of Groups in Molecules», *Topics in Stereochem.*, **1**, 1 (1967).
Morrison, J. D., y Mosher, H. S., *Asymmetric Organic Reactions*, Washington, D. C., American Chemical Society, 1976.
Mowery, D. F., Jr., «The Cause of Optical Inactivity», *J. Chem. Educ.*, **29**, 138 (1952).
Prelog, V., «Chirality in Chemistry (Discurso Nobel)», *Science*, **193**, 17 (1976).
Tollenaere, J. P., *et al.*, *Atlas of the Three-Dimensional Structure of Drugs*. Amsterdam, Elsevier, 1979.
Wheland, G. W., *Adv. Org. Chem.*, Capítulos 2 y 6 a 9.

Acidos y bases

Bell, R. P., *The Proton in Chemistry*, 2.ª ed. Ithaca, Cornell University, 1973.
Bender, M. L., *Mech. Homog. Catal.*, Capítulos 1 a 5.
Hine, J., *Phys. Org. Chem.*, Capítulo 2, «Acids and Bases».
Ho, T.-L., *Hard and Soft Acid and Base Principle in Organic Chemistry*. Nueva York, Academic, 1977.
Ingold, C. K., *Struct. and Mech.*, Capítulo XIV.
Jensen, W. B., *The Lewis Acid-Base Concepts*. Nueva York, Wiley-Interscience, 1979.
Jones, J. R., «Acidities of Carbon Acids», *Quart. Revs.* (Londres), **25**, 323 (1971).
Lewis, G. N., «Acids and Bases», *J. Franklin Inst.*, **226**, 293 (1938).
March, J., *Adv. Org. Chem.*, Capítulo 8.
Olah, G. A., *et al.*, *Superacids*. Nueva York, Wiley, 1985.
Seaborg, G. T., «Acids and Bases. The Research Style of G. N. Lewis», *J. Chem. Educ.*, **61**, 93 (1984).
VanderWerf, C. A., *Acids, Bases, and the Chemistry of the Covalent Bond*. Nueva York, Reinhold, 1961.
Wheland, G. W., *Adv. Org. Chem.*, Capítulo 5.

Nomenclatura

Cahn, R. S., y Dermer, O. C., *Introduction to Chemical Nomenclature*, 5.ª ed. Boston, Butterworths, 1979.
Orchin, M.; Kaplan, F.; Macomber, R. S.; Wilson, R. M., y Zimmer, H., *The Vocabulary of Organic Chemistry*. Nueva York, Wiley, 1980.
IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry, Rigaudy, J., y Klesney, S. P., Eds. Nueva York, Pergamon, 1979.
Ring Systems Handbook. Washington, DC. American Chemical Society, 1984; con suplementos.

Radicales libres

Gomberg, M., «An Instance of Trivalent Carbon: Triphenylmethyl», *J. Amer. Chem. Soc.*, **22**, 757 (1900).
Hine, J., *Phys. Org. Chem.*, Capítulos 18 a 23.
Huyser, E. S., *Free-Radical Chain Reactions*. Nueva York, Wiley, 1970.
Nonhebel, D. C.; Tedder, J. M., y Walton, J. C., *Radicals*. Cambridge, Cambridge University, 1979.
Pryor, W. A., *Free Radicals*. Nueva York, McGraw-Hill, 1965.
Pryor, W. A., *Introduction to Free Radical Chemistry*. Englewood Cliffs, Nueva Jersey, Prentice-Hall, 1965.
Symons, M. C. R., «The Identification of Organic Free Radicals by Electron Spin Resonance», *Adv. Phys. Org. Chem.*, **3**, 284 (1965).
Walling, C., *Free Radicals in Solution*. Nueva York, Wiley, 1957.
Wertz, J. E., y Bohton, J. R., *ESR: Elementary Theory and Practical Application*. Nueva York, McGraw-Hill, 1972.
Wheland, G. W., *Adv. Org. Chem.*, Capítulo 15.

Carbocationes

Bartlett, P. D., *Nonclassical Ions*. Nueva York, W. A. Benjamin, 1965.
Bethell, D., y Gold, V., *Carbonium Ions. An Introduction*. Nueva York, Academic, 1967.
Brown, H. C., *The Nonclassical Ion Problem*. Nueva York, Plenum, 1977.
Dewar, M. J. S., *et al.*, *Topics in Current Chemistry No. 80. In Memory of H. L. Meerwein*. Nueva York, Springer-Verlag, 1979.
Ingold, C. K., *Struct. and Mech.*, Capítulo VII.
Olah, G. A., *Carbocations and Electrophilic Reactions*. Nueva York, Wiley, 1974.

Carbonium Ions, Olah, G. A., y Schleyer, P. v. R., Eds., Nueva York, Wiley; en cuatro volúmenes; Vol. I, 1968.
Stang, P. J.; Rappaport, Z.; Hanack, M., y Subramanian, L. R., *Vinyl Cations*. Nueva York, Academic, 1979.
Whitmore, F. C., «Alkylation and Related Processes of Modern Petroleum Practice», *Chem. Eng. News*, **26**, 668 (1948).

Carbaniones y tautomería

Buncel, E., y Durst, T., *Comprehensive Carbanion Chemistry*. Nueva York, Elsevier, 1980.
Cram, D. J., *Fundamentals of Carbanion Chemistry*. Nueva York, Academic, 1965.
Hine, J., *Phys. Org. Chem.*, Capitulo 10.
Ingold, C. K., *Struct. and Mech.*, Capitulo X.
Jones, J. R., «Acidities of Carbon Acids», *Quart. Revs.* (Londres), **25**, 365 (1971).
Saltzman, K., «Arthur Lapworth: The Genesis of Reaction Mechanism», *J. Chem. Educ.*, **49**, 750 (1972).
Stowell, J. C., *Carbanions in Organic Synthesis*. Nueva York, Wiley, 1979.
Wheland, G. W., *Adv. Org. Chem.*, Capitulo 14.

Sustitución nucleofílica alifática

Arnett, E. M.; Petro, C., y Schleyer, P. v. R., «Carbonium Ions in Solution. 9. The Relationship between Carbocations in Superacid and Solvolysis Transition States», *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 522 (1979).
Bentley, T. W., y Schleyer, P. v. R., «Medium Effects on the Rates and Mechanisms of Solvolytic Reactions», *Adv. Phys. Org.*, **14**, 1 (1977).
Brown, H. C.; Kim, C. J.; Lancelot, C. J., y Schleyer, P. v. R., «Product-Rate Correlation in Acetolysis of *threo*-3-Aryl-2-butyl Brosylates. Supporting Evidence for the Existence of Two Discrete Pathways», *J. Amer. Chem. Soc.*, **92**, 5244 (1970).
Bunton, C. A., *Nucleophilic Substitution at a Saturated Carbon Atom*. Nueva York, Elsevier, 1963.
Cram, D. J., y Cram, J. M., «Host-Guest Chemistry», *Science*, **183**, 803 (1974).
Gokel, G. W., y Weber, W. P., «Phase Transfer Catalysis», *J. Chem. Educ.*, **55**, 350, 429 (1978).
Harris, J. M., «Solvolytic Substitution in Simple Alkyl Systems», *Progr. Phys. Org.*, **11**, 89 (1974).
Hartshorn, S. R., *Aliphatic nucleophilic substitution*. Nueva York, Cambridge University, 1973.
Hine, J., *Phys. Org. Chem.*, Capitulos 6 y 7.
Ingold, C. K., *Struct. and Mech.*, Capitulo 7.
March, J., *Adv. Org. Chem.*, Capitulo 10.
Pedersen, C. J., «Macrocyclic Polyethers for Complexing Metals», *Aldrichimica acta*, **4**, 1 (1971).
Starks, C. M., «Phase-Transfer Catalysis I», *J. Amer. Chem. Soc.*, **93**, 195 (1971); C. M. Starks y R. M. Owens, «Phase-Transfer Catalysis II», *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 3613 (1973).
Streitwieser, A., Jr., *Solvolytic Displacement Reactions*. Nueva York, McGraw-Hill, 1962.
Thornton, E. R., *Solvolysis Mechanisms*. Nueva York, Ronald, 1964.
Weber, W. P., y Gokel, G. W., *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Nueva York, Springer-Verlag, 1977.

Sustitución electrofílica aromática

Hine, J., *Phys. Org. Chem.*, Capitulo 16.
Ingold, C. K., *Struct. and Mech.*, Capitulo VI.
March, J., *Adv. Org. Chem.*, Capitulo 11.
Norman, R. O. C., y Taylor, R., *Electrophilic Substitution in Benzenoid Compounds*. Nueva York, Elsevier, 1965.
Olah, G. A., *Friedel-Crafts Chemistry*. Nueva York, Wiley, 1973.
Ridd, J. H., «Mechanism of Nitration», *Accts. Chem. Res.*, **4**, 248 (1971).
Roberts, R. M., «Friedel-Crafts Chemistry», *Chem. Eng. News*, 25 de enero de 1965, pág. 96.

Sustitución nucleofílica aromática

Bunnett, J. F., «Mechanism and Reactivity in Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions», *Quart. Revs.* (Londres), **12**, 1 (1958).

Bunnett, J. F., «The Chemistry of Benzyne», *J. Chem. Educ.*, **38**, 278 (1961).

Bunnett, J. F., «The Base-Catalyzed Halogen Dance, and Other Reactions of Aryl Halides», *Accts. Chem. Res.*, **5**, 139 (1972).

Hine, J., *Phys. Org. Chem.*, Capítulo 17.

Hoffmann, R. W., *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*. Nueva York, Academic, 1967.

March, J., *Adv. Org. Chem.*, Capítulo 13.

Miller, J., *Aromatic Nucleophilic Substitution*. Nueva York, Elsevier, 1968.

Pietra, F., «Mechanisms for Nucleophilic and Photonucleophilic Aromatic Substitution», *Quart. Revs.* (Londres), **23**, 504 (1969).

Adición a enlaces múltiples carbono-carbono

Brown, H. C., *Boranes in Organic Chemistry*; Ithaca, Cornell University, 1972.

Hine, J., *Phys. Org. Chem.*, Capítulo 9, «Polar Addition to Carbon-Carbon Multiple Bonds».

Ingold, C. K., *Struc. and Mech.*, Capítulo XIII, «Additions and Their Retrogression».

Jones, M., Jr., «Carbenes», *Sci. American*, febrero, 1976, pág. 101.

March, J., *Adv. Org. Chem.*, Capítulo 15.

Mare, P. B. D. de la, y Bolton, R., *Electrophilic Additions to Unsaturated Systems*. Nueva York, Elsevier, 1966.

Melloni, G., *et al.*, «Relative Reactivities of Carbon-Carbon Double Bonds and Carbon-Carbon Triple Bonds toward Electrophiles», *Accts. Chem. Res.*, **14**, 227 (1981).

O. R. XIII-3, Walling, C., y Huyser, E. S., «Free Radical Additions to Olefins and Acetylenes to Form Carbon-Carbon Bonds»; XIII-1, Zweifel, G., y Brown, H. C., «Hydration of Olefins, Dienes, and Acetylenes via Hydroboration»; XIII-2, Parham, W. E., y Schweizer, E. E., «Halocyclopropanes from Halocarbenes»; XX-1 Simmons, H. E., *et al.*, «Cyclopropanes».

Orchin, M., «$HCo(CO)_4$ the Quintessential Catalyst», *Accts. Chem. Res.*, **14**, 259 (1981).

Eliminación

Banthorpe, D. V., *Elimination Reactions*. Nueva York, Elsevier, 1963.

Hine, J., *Phys. Org. Chem.*, Capítulo 8, «Polar Elimination Reactions».

Ingold, C. K., *Struct. and Mech.*, Capítulo IX, «Olefin-forming Eliminations».

March, J., *Adv. Org. Chem.*, Capítulo 17.

O. R. XI-5, Cope, A. C., y Trumbull, E. R., «Hofmann Elimination».

Saunders, W. H., Jr., *Mechanisms of Elimination Reactions*. Nueva York, Wiley, 1973.

Saunders, W. H., y Cockerill, A. F., *Mechanisms of Elimination Reactions*. Nueva York, Wiley, 1973.

Sicher, J., «The *Syn* and *anti* Course in Bimolecular Olefin-Forming Eliminations», *Angew. Chem. Int. Ed.*, **11**, 20 (1972).

Oxidación

Carruthers, W., *Mod. Meth. Synth.*, Capítulo 6.

Haines, A. H., *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*. Orlando, FL, Academic, 1985; en la serie titulada *Best Synthetic Methods*.

House, H. O., *Mod. Syn. Reactions*, Capítulos 5 a 7.

March, J., *Adv. Org. Chem.*, Capítulo 19.

O. R. VII-7, Swern, D., «Epoxidation and Hydroxylation of Ethylenic Compounds with Organic Peracids»; II-8, Jackson, E. L., «Periodic Acid Oxidation».

image not available

O. R. I-9, Hauser, C. R., y Hudson, B. E., Jr., «The Acetoacetic Ester Condensation and Related Reactions»; IV-4, McElvain, S. M., «The Acyloins; II-4, Johnson, W. S., «The Formation of Cyclic Ketones by Intramolecular Acylation»; VIII-2, Shirley, D. A., «The Synthesis of Ketones from Acid Chlorides and Organometallic Compounds of Magnesium, Zinc, and Cadmium».
Satchell, D. P. N., «An Outline of Acylation», *Quart. Revs.* (Londres), **17**, 160 (1963).

Compuestos carbonílicos

Carruthers, W., *Mod. Meth. Synth.*, Capitulos 1 y 5.
Gutsche, C. D., *The Chemistry of Carbonyl Compounds*. Englewood Cliffs, Nueva Jersey, Prentice-Hall, 1967.
Hine, J., *Phys. Org. Chem.*, Capitulo 11.
House, H. O., *Mod. Syn. Reactions*. Capítulo 9, «The Alkylation of Active Methylene Compounds»; capitulo 10, «The Aldol Condensation and Related Reactions».
Ingold, C. K., *Struct. and Mech.*, págs. 994-1015.
O. R. XVIII-1, Jorgenson, M. J., «Preparation of Ketones from the Reaction of Organolithium Reagents with Carboxylic Acids»; XVI (el volumen entero), Nielsen, A. J., y Houlihan, W. J., «The Aldol Condensation»; IV-5, Ide, W. S., y Buck, J. S., «The Synthesis of Benzoins»; II-3, Geissman, T. A., «The Cannizzaro Reaction»; V-6, Crounse, N. N., «The Gattermann-Koch Reaction»; I-10, Blicke, F. F., «The Mannich Reaction»; XV-1, Schaefer, J. P., y Bloomfield, J. J., «The Dieckmann Condensation»; XV-2, Jones, G., «The Knoevenagel Reaction»; XXII-4, Rathke, M. W., «The Reformatsky Reaction»; XIV-3, Maercker, A., «The Wittig Reaction»; XXII-2, Posner, G. H., «Substitution Reactions Using Organocopper Compounds»; XXVIII-3, Mukaiyama, T., «The Directed Aldol Reaction».

Compuestos carbonílicos α, β-no saturados

Carruthers, W., *W., Mod. Meth. Synth.*, Capitulos 1 y 3.
House, H. O., *Mod. Syn. Reactions*, Capitulo 9, «The Alkylation of Active Methylene Compounds».
Ingold, C. K., *Struct. and Mech.*, págs. 1015-1037.
O. R. IV-1, Kloetzel, M. C., «The Diels-Alder Reaction with Maleic Anhydride»; V-2, Bruson, H. A., «Cyanoethylation»; X-3, Bergmann, E. D.; Ginsburg, D., y Pappo, E., «The Michael Reactions»; XXVI-3, Nagata, W., y Yoshioka, M., «Hydrocyanation of Conjugated Carbonyl Compounds»; XXXII-1, Ciganek, E., «The Intramolecular Diels-Alder Reaction».

Compuestos nitrogenados

Adams, E., «Barbiturates», *Sci. American*, enero, 1958, pág. 60.
Armarego, W. L. F., *Stereochemistry of Heterocyclic Compounds, Part I, Nitrogen Heterocycles*. Nueva York, Wiley, 1977.
Cook, A. G., *Enamines: Synthesis, Structure and Reactions*. Nueva York, Dekker, 1969.
Guida, W. C., y Raber, D. J., «The Chemistry of Color Photography», *J. Chem. Educ.*, **52**, 622 (1975).
Katritzky, A. R., *Handbook of Heterociclic Chemistry*, Elmsford, NY, Pergamon, 1968.
Meyers, A. I., *Heterocycles in Organic Synthesis*. Nueva York, Wiley, 1974.
Miller, I. T., y Springall, H. D., *Sidgwick's Organic Chemistry of Nitrogen*, 3.ª ed. Oxford, Clarendon, 1966.
Paquette, L. A., *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*. Nueva York, W. A. Benjamin, 1968.
Ridd, J. H., «Nitrosation, Diazotization, and Deamination», *Quart. Revs.* (Londres), **15**, 418 (1961).
Riddell, F. G., *The Conformational Analysis of Heterocyclic Compounds*. Nueva York, Academic, 1980.
Zollinger, H., *Azo and Diazo Chemistry*. Nueva York, Interscience, 1961.
Zollinger, H., «Reactivity and Stability of Arenediazonium Ions», *Accts. Chem. Res.* **6**, 335 (1973).

Síntesis

Brown, H. C., *Organic Syntheses via Boranes*. Nueva York, Wiley, 1975.
Brown, H. C., *Boranes in Organic Chemistry*. Ithaca, Cornell University, 1972.
Carruthers, W., *Some modern methods of organic synthesis*. Nueva York, Cambridge University, 1978.
Colquhoun, H. M., *et al.*, *New Pathways for Organic Synthesis: Practical Application of Transition Metals*. Nueva York, Plenum, 1984.
Greene, T. W., *Protective Groups in Organic Synthesis*. Nueva York, Wiley, 1981.
Hanessian, S., *Total Synthesis of Natural Products: The «Chiron» Approach*. Oxford, Pergamon, 1983.
Henrick, C. A., «The Synthesis of Insect Sex Pheromones», *Tetrahedron*, **33**, 1848 (1977).
Houghton, R. P., *Metal complexes in organic chemistry*. Nueva York, Cambridge University, 1979.
House, H. O., *Modern Synthetic Reactions*, 2.ª ed. Nueva York, W. A. Benjamin, 1972.
Merrifield, B., «Solid Phase Synthesis (Discurso Nobel)», *Science*, **232**, 341 (1986).
Norman, R. O. C., *Principles of Organic Synthesis*, 2.ª ed. Londres, Chapman and Hall, 1978.
Warren, S., *Designing Organic Syntheses. A Programmed Introduction to the Synthon Approach*. Nueva York, Wiley, 1978.
Warren, S., *Organic Synthesis. The Disconnection Approach*. Nueva York, Wiley, 1982.

Polímeros y polimerización

Bawn, C. E. H., «New Kinds of Macromolecules», *Endeavour*, **15**, 137 (1956).
Bawn, C. E. H., y Ledwith, A., «Stereoregular Addition Polymerization», *Quart. Revs.* (Londres), **16**, 361 (1962).
Mandelkern, L., *Introduction to Macromolecules*. Nueva York, Springer-Verlag, 1972.
Natta, G., «How Giant Molecules Are Made», *Sci. American*, septiembre, 1957, pág. 98.
Natta, G., «Precisely Constructed Polymers», *Sci. American*, agosto, 1961, pág. 33.
Quirk, R. P., «Stereochemistry and Macromolecules», *J. Chem. Educ.*, **58**, 540 (1981).
Seymour, R. B., y Carraher, C. E. Jr., *Polymer Chemistry: An Introduction*. Nueva York, M. Dekker, 1981.
Simposio sobre «State of the Art: Polymer Chemistry», *J. Chem. Educ.*, **58**, 837-955 (1981).
Szwarc, M., *Carbanions, Living Polymers, and Electron Transfer Processes*. Nueva York, Wiley, 1968.
Treloar, L. R. G., *Introduction to Polymer Science*. Nueva York, Springer-Verlag, 1970.

Productos naturales

Bender, M. L., y Komiyama, M., *Cyclodextrin Chemistry*. Nueva York, Springer-Verlag, 1978.
Breslow, R., «Biomimetic Chemistry», *Chem. Soc. Revs.*, **1**, 574-80 (1972).
Erman, W. F., *Chemistry of the Monoterpenes*; partes A y B. Nueva York, M. Dekker, 1985.
Fieser, L. F., y Fieser, M., *Steroids*. Nueva York, Reinhold, 1959.
Finar, I. L., *Organic Chemistry*, 2.ª ed. Vol. II. Nueva York, Longmans, Green, 1959.
Guthrie, R. D., y Honeyman, J., *An Introduction to the Chemistry of Carbohydrates*, 3.ª ed. Oxford, Clarendon, 1968.
Hendrickson, J. B., *The Molecules of Nature*. Nueva York, W. A. Benjamin, 1965.
Hudson, C. S., «Emil Fischer's Discovery of the Configuration of Glucose», *J. Chem. Educ.*, **18**, 353 (1941). Discurso en el 50 aniversario.
Klyne, W., *The Chemistry of the Steroids*. Nueva York, Wiley, 1957.
Mulheirn, L. J., y Ramm, P. J., «The Biosynthesis of Sterols», *Chem. Soc. Revs.*, **1**, 259 (1972).
Nakanishi, K., y otros, *Natural Products Chemistry*, Vols. 1 y 2. Nueva York, Academic, 1974 y 1975; Vol. 3, Mill Valley, California, University Science Books, 1983.
Sharon, N., «Carbohydrates», *Sci. American*, noviembre, 1980, pág. 90.
Simonsen, J., *The Terpenes*. 2.ª ed. Vols. I-III, Cambridge University, 1947; Vols. IV y V, con Ross, W. C. J., 1957.
Tabushi, I., «Cyclodextrin Catalysis as a Model for Enzyme Action», *Accts. Chem. Res.*, **15**, 66 (1982).

Wood, W. F., «Chemical Ecology: Chemical Communication in Nature», *J. Chem. Educ.*, **60**, 531 (1983).

Aminoácidos y proteínas

Atlas of Protein Sequence and Structure. Silver Spring, M. D., National Biomedical Research Foundation; comienza en 1965.
Bodansky, M.; Klausner, Y. S., y Ondetti, M. A., *Peptide Synthesis*, 2.ª ed. Nueva York, Wiley, 1976.
Bohinski, R. C., *Modern Concepts in Biochemistry*, 5.ª ed. Boston, Allyn and Bacon, 1987.
Calvin, M., «Chemical Evolution», *American Scientist*, **63**, 169 (1975).
Dayhoff, M. O., «Computer Analysis of Protein Evolution», *Sci. American*, julio, 1969, pág. 86.
Dickerson, R. E., «The Structure and Ancient History of an Ancient Protein», *Sci. American*, abril, 1972, pág. 58.
Dickerson, R. E., y Geis, I., *The Structure and Action of Proteins*. Nueva York, Harper and Row, 1969.
Doty, P., «Proteins», *Sci. American*, septiembre, 1957, pág. 173.
Kopple, K. D., *Peptides and Amino Acids*. Nueva York, W. A. Benjamin, 1966.
Koshland, D. E., Jr., «Protein Shape and Biological Control», *Sci. American*, octubre, 1973, pág. 52.
Li, C. H., «The ACTH Molecule», *Sci. American*, julio, 1963, pág. 46.
Lehninger, A. L., *Principles of Biochemistry*. Nueva York, Worth, 1982.
Pauling, L., «The Configuration of Polypeptide Chains in Proteins», *Rec. Chem. Progr.* (Kresge-Hooker Sci. Lib.), **12**, 155 (1951).
Pauling, L.; Corey, R. B., y Hayward, R., «Structure of Protein Molecules», *Sci. American*, octubre, 1954, pág. 54.
Sanger, F., «The Chemistry of Insulin (Discurso Nobel)», *Chemistry and Industry*, 104 (1959).
Sanger, F., y Smith, L. F., «The Structure of Insulin», *Endeavour*, **16**, 48 (1957).
Schulz, G. E., y Schirmer, R. H., *Principles of Protein Structure*. Nueva York, Springer-Verlag, 1979.
Schroeder, W. A., *Primary Structures of Proteins*. Nueva York, Harper and Row, 1968.
Stryer, L., *Biochemistry*, 2.ª ed. San Francisco, California, Freeman, 1981.
Wood, W. B.; Wilson, J. H.; Benbow, R. M., y Hood, L. E., *Biochemistry: A Problems Approach*, 2.ª ed. Menlo Park, California, Benjamin/Cummings, 1981.

Química de procesos biológicos

Allworth, W., *Stereochemistry and Its Application in Biochemistry*. Nueva York, Wiley, 1972.
Bender, M. L., *Mech. Homog. Catal.*, Capítulos 12 a 19.
Bruice, T. C., y Bentkovic, S., *Bioorganic Mechanisms*, dos volúmenes. Nueva York, W. A. Benjamin, 1966.
Crains-Smith, A. G., *Seven Clues to the Origin of Life*. Cambridge, Cambridge University, 1985.
Organic Chemistry of Life. Calvin, M., y Pryor, W. A., Eds. San Francisco, California, Freeman, 1973.
Clayton, R. B., «Biosynthesis of Sterols, Steroids, and Terpenoids», *Quart. Revs.* (Londres), **19**, 168, 201 (1965).
Cohen, C., «The Protein Switch of Muscle Contraction», *Sci. American*, noviembre, 1975, pág. 36.
Cornforth, J. W., «Enzymes and Stereochemistry», *Tetrahedron*, **30**, 1515 (1974).
Cornforth, J. W., «Asymmetry and Enzyme Action (Discurso Nobel)», *Science*, **193**, 121 (1976).
Crick, F. H. C., «The Genetic Code III», *Sci. American*, **215(4)**, 55 (1966).
Dickerson, R. E., «Cytochrome C and the Evolution of Energy Metabolism», *Sci. American*, marzo, 1980, pág. 136.
Dugas, H., y Penney, C., *Bioorganic Chemistry*. Nueva York, Springer-Verlag, 1981.
Eigen, M., *et al.*, «Origin of Genetic Information», *Sci. American*, abril, 1981, pág. 88.
Hathway, D. E., y Kolar, G. F., «Mechanisms of Reaction between Ultimate Chemical Carcinogens and Nucleic Acid», *Chem. Soc. Revs.*, **9**, 241 (1980).
Jencks, W. P., *Catalysis in Chemistry and Enzymology*. Nueva York, McGraw-Hill, 1969.
Knowles, J. R., y Albery, W. J., «Perfection in Enzyme Catalysis», *Accts. Chem. Res.*, **10**, 105 (1977).

Kunan, W.-H., «Chemistry and Biochemistry of Unsaturated Fatty Acids». *Angew. Chem. Int. Ed.*, **15**, 61 (1976).

Lehninger, A. L., *Bioenergetics*, 2.ª ed. Nueva York, W. A. Benjamin, 1971.

Levy, H. R.; Talalay, P., y Vennesland, B., «The Steric Course of Enzymatic Reactions at Meso Carbon Atoms: Application of Hydrogen Isotopes», en *Progress in Stereochemistry*, Mare, P. B. D. de la, y Klyne, W., Eds., **3**, 299 (1962).

Nirenberg, M. W., «The Genetic Code II», *Sci. American*, **208 (3)**, 80 (1963).

Perutz, M., «Hemoglobin Structure and Respiratory Transport», *Sci. American*, diciembre, 1978, pág. 92.

«The Chemistry of Vision» (número especial), *Accts. Chem. Res.*, **8**, 81-112 (1975).

Policyclic Hydrocarbons and Carcinogenesis, Harvey, R. G., Ed. Washington, DC, American Chemical Society, 1985.

Shapiro, R., *Origins: A Skeptic's Guide to the Creation of Life*. Nueva York, Summit Books, 1986.

The Molecular Basis of Life, Readings from Scientific American, San Francisco, California, Freeman, 1968.

The Molecules of Life: Readings from Scientific American. Salt Lake City, UT, 1986; o *Scientific American*, el número completo de octubre, 1985.

Watson, J. D., *Molecular Biology of the Gene*, 3.ª ed. Nueva York, W. A. Benjamin, 1976.

Westheimer, F. H., «Enzyme Action», Vol. 21, págs. 1 a 35, en *Advances in Physical Organic Chemistry*, Nueva York, Academic, 1985.

Wold, F., *Macromolecules: Structure and Function*. Englewood Cliffs, Nueva Jersey, Prentice-Hall, 1971.

Uso de isótopos

Banthorpe, D. V., y Baxendale, D., «Terpene Biosynthesis III», *J. Chem. Soc. Sect. C*, 2694 (1970).

Bassham, J. A., «The Path of Carbon in Photosynthesis», *Sci. American*, junio, 1962, pág. 88.

Bassham, J. A.; Benson, A. A., y Calvin, M., «Isotope Studies in Photosynthesis», *J. Chem. Educ.*, **30**, 274 (1953).

Burr, J. G., *Tracer Applications for the Study of Organic Reactions*. Nueva York, Interscience, 1957.

Collins, C. J., «Isotopes and Organic Reaction Mechanisms», Vol. 2, pág. 3, en *Adv. in Phys. Org. Chem.*

Isotopes in Molecular Rearrangements, Buncel, E., y Lee, C. C., Eds. Nueva York, Elsevier, 1975.

Levine, R. P., «The Mechanism of Photosynthesis», *Sci. American*, diciembre, 1969, pág. 58.

Libby, W. F., *Radiocarbon and Tritium*. Santa Mónica, California, Geo Science Analytical, 1981.

Libby, W. F., *Radiocarbon Dating*, 2.ª ed. Chicago, University of Chicago, 1955.

Melander, L., y Saunders, W. H., Jr., *Reaction Rates of Isotopic Molecules*. Nueva York, Wiley, 1979. Semenow, D. A., y Roberts, J. D., «Uses of Isotopes in Organic Chemistry», *J. Chem. Educ.*, **33**, 2 (1956).

Synthesis and Applications of Isotopically Labeled Compounds, Duncan, W. P., y Susan, A. B., Eds. Amsterdam, Elsevier, 1983.

Wightman, R. H., *et al.*, «Enzyme-Mediated Reactions I. Stereochemical Course of Elimination», *J. Chem. Soc.*, Perkin Transactions, **1**, 2355 (1972).

Zollinger, H., «Hydrogen Isotope Effects in Aromatic Substitution Reactions», Vol. 2, pag. 163, en *Adv. in Phys. Org. Chem.*

Análisis

Breitmaier, E., *et al.*, *Atlas of C-13 NMR Data*, vols. 1 a 3. Filadelfia, Heyden, 1978.

Budzikiewicz, H.; Djerassi, C., y Williams, D. H., *Mass Spectrometry of Organic Compounds*. San Francisco, California, Holden-Day, 1967.

Johnson, L. F., y Jankowski, W. C., *Carbon-13 NMR Spectra*. Nueva York, Wiley-Interscience, 1972.

Levy, G. C., y Lichter, R. L., *^{15}N NMR Spectroscopy*. Nueva York, Wiley, 1979.

Levy, G. C.; Lichter, R. L., y Nelson, G. L., *Carbon-13 NMR*, 2.ª ed. Nueva York, Wiley-Interscience, 1980.

McLafferty, F. W., *Interpretation of Mass Spectroscopy*, 2.ª ed. Menlo Park, California, W. A. Benjamin, 1973.

Pasto, D. J., y Johnson, C. R., *Organic Structure Determination*. Englewood Cliffs, Nueva Jersey, Prentice-Hall, 1969.

Shriner, R. L.; Fuson, R. C.; Curtin, D. Y., y Morrill, T. C., *The Systematic Identification of Organic Compounds*. 6.ª ed. Nueva York, Wiley, 1980.

Silverstein, R. M.; Bassler, G. C., y Morrill, T. C., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 4.ª ed. Nueva York, Wiley, 1981.

Sternhell, S., y Kalman, J. R., *Organic Structures from Spectra*, Nueva York, Wiley, 1986.

Tonelli, A. E., y Schilling, F. C., «^{13}C NMR Chemical Shifts and the Microstructure of Polymers», *Accts. Chem. Res.*, **14**, 233 (1981).

Métodos industriales

Falk, J., y Bahrmann, H., «Homogeneus Catalysis-Industrial Applications», *J. Chem. Educ.*, **61**, 961 (1984).

Encyclopedia of Chemical Technology, 3.ª ed. Kirk, R. E., y Othmer, D. F., Eds. 25 volúmenes con suplementos. Nueva York, Interscience, 1978-1984. También en un volumen: Kirk, R. E., *Kirk-Othmer Concise Encyclopedia of Chemical Technology*. Nueva York, Wiley, 1985.

Wiseman, P., *An Introduction to Industrial Organic Chemistry*, 2.ª ed. Londres, Applied Science, 1979.

Wittcoff, H. A., *Industrial Organic Chemicals in Perspective*, dos volúmenes. Nueva York, Wiley, 1980.

Respuestas a problemas

Capitulo 1

1.1 Iónico: a, e, f. **1.4** Todas tetraédricas (sp^3). **1.5** Estructura (a), no (b). **1.6** Lineal. **1.7** (a) Debe ser cero; (b) debe ser $NF_3 > NH_3$. **1.8** d, e. **1.9** (a) $CH_3OH > CH_3NH_2$; (b) $CH_3SH > CH_3OH$; (c) $H_3O^+ > NH_4^+$. **1.10** (a) H_3O^+; (b) NH_4^+; (c) H_2S; (d) H_2O. **1.11** (a) $CH_3^- > NH_2^- > OH^- > F^-$; (b) $NH_3 > H_2O > HF$; (c) $SH^- > Cl^-$; (d) $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$; (e) $OH^- > SH^-$. **1.12** $CH_3NH_2 > CH_3OH > CH_3F$. **1.13** (a) $OH^- > H_2O > H_3O^+$; (b) $NH_2^- > NH_3$; (c) $S^{2-} > HS^- > H_2S$.

1. Iónico: a, d, e g. **3.** Trigonal: a, c. Demás: tetraédrica. **4.** Octaédrica. **7.** Deriv. Li: iónico. Deriv. Be: no iónico, covalente. **10.** (a) H_3O^+; (b) HCl; (c) HCl en benceno.

Capitulo 2

2.1 (a) −8 kcal; (b) +13 kcal; (c) −102 kcal. **2.2** (a) +46, +46, −24 kcal; (b) +36, +33, −20 kcal; (c) +38, −32, −70 kcal. **2.5** Catión: sp^2, trigonal, plano. Anión: sp^3, piramidal. **2.7** (a) (%C + %H) < 100%; (b) 34.8%. **2.8** (a) 69.6% Cl; (b) 70.3% Cl; (c) 24.84 mg; (d) 26.51 mg; (e) 27.43 mg. **2.9** (a) CH_3; (b) $C_3H_6Cl_2$. **2.10** C_6H_6. **2.11** $C_4H_8O_2$.

1. X, 93.9 % C, 6.3 % H; Y, 64.0 % C, 4.5 % H, 31.4 % Cl; Z, 62.0 % C, 10.3 % H, 27.7 % O. **2.** (a) 45.9 % C, 8.9 % H, 45.1 % Cl; (b) 52.1 % C, 13.1 % H, 34.8 % O; (c) 54.5 % C, 9.2 % H, 36.3 % O; (d) 41.8 % C, 4.7 % H, 18.6 % O, 16.3 % N, 18.6 % S; (e) 20.0 % C, 6.7 % H, 26.6 % O, 46.7 % N; (f) 55.6 % C, 6.2 % H, 10.8 % O, 27.4 % Cl. **3.** (a) CH_2; (b) CH; (c) CH_2O; (d) C_2H_5OCl; (e) $C_3H_{10}N_2$; (f) $C_3H_4O_2Cl_2$. **4.** $C_{20}H_{21}O_4N$. **5.** $C_{14}H_{14}O_3N_3SNa$. **6.** (a) 85.8% C, 14.4 % H; (b) CH_2; (c) C_6H_{12}. **7.** $C_2H_4O_2$. **8.** CH_2O. **9.** $C_{16}H_{10}O_2N_2$. **10.** (a) 942; (b) 6. **11.** (a) −130; (b) −44; (c) −26; (d) −2; (e) −13; (f) −8; (g) −1; (h) 1.^{er} paso +46; 2.^{os} pasos +10, −3, 0; 3.^{os} pasos −23, −5, −1. **12.** (b) Altamente improbable, puesto que E_{act} para la reacción con Cl_2 es mucho menor. **14.** (b) $E_{act} \geqslant 33$ kcal para mantener la cadena.

Capitulo 3

3.2 No. **3.3** Repulsión de Van der Waals entre metilos «grandes». **3.9** (a) y (b) C_3H_8; (c) $CH_3CH_2CH_2D$ y CH_3CHDCH_3. **3.10** (a) 3; (b) 4; (c) 2; (d) 1. **3.11** (b) R'X debería ser 1.°. **3.13** (a) 44 % 1-Cl, 56 % 2-Cl; (b) 64 % 1°, 36 % 3°; (c) 55 % 1°, 45 %; (d) 21 % 1-Cl, 53 % 2-Cl, 26 % 3-Cl; (e) 28 % 1-Cl-2-Me, 23 % 2-Cl-2-Me, 35 % 2-Cl-3-Me, 14 % 1-Cl-3-Me; (f) 45 % 1-Cl-2,2,3-triMe, 18 % 4-Cl-2,2,4-triMe, 22 % 1-Cl-2,4,4-triMe; (g) 33 % 1-Cl-2,2,4-triMe, 28 % 3-Cl-2,2,4-triMe, 18 % 4-Cl-2,2,4-triMe, 22 % 1-Cl-2,4,4-triMe. **3.14** (a) 4 % 1-Br, 96 % 2-Br; (b) 0.6 % 1°, 99.4 % 3°; (c) 0.3 % 1°, 99.7 % 3°; (d) 1 % 1-Br, 66 % 2-Br, 33 % 3-Br; (e) 0.3 % 1-Br-2-Me, 90 % 2-Br-2-Me, 9 % 2-Br-3-Me, 0.2 % 1-Br-3-Me; (f) 0.6 % 1-Br-2,2,3-triMe, 99 % 3-Br-2,2,3-triMe, 0.4 % 1-Br-2,3,3-triMe; (g) 0.5 % 1-Br-2,2,4-triMe, 9 % 3-Br-2,2,4-triMe, 90 % 4-Br-2,2,4-triMe, 0.3 % 1-Br-2,4,4-triMe. **3.15** 40:1. **3.16** 1.15:1. **3.21** 2,2-Dimetilhexano.

5. (e) 6. **6.** Un monocloro, tres dicloro, cuatro tricloro. **7.** c, b, e, a, d. **10.** (a) 1-, 2- y 3-clorohexano; (b) 1-, 2- y 3-cloro-2-metilpentano, y 1 y 2-cloro-4-metilpentano; (c) 1-, 3- y 4-cloro-2,2,4-trimetilpentano, y 1-cloro-2,4,4-trimetilpentano; (d) 1- y 3-cloro-2,2-dimetilbutano, y 1-cloro-3,3-dimetilbutano. **11.** Orden de isómeros como en problema 10: (a) 16, 42, 42 %; (b) 21, 17, 26, 26, 10 %; (c) 33, 28, 18, 22 %; (d) 46, 39, 15 %. **16.** (a) 2650 g; (b) 8710 kcal; (c) 169 g. **17.** Carius: mono, 45.3 % Cl; di, 62.8 % Cl. P. mol.: mono, 78.5; di, 113. **19.** (a) El gas es metano; 1.49 mg CH_3OH; (b) 59, alcohol *n*- o isopropílico; (c) 3; $CH_2OHCHOHCH_2OH$.

Capítulo 4

4.1 2 (imágenes especulares). **4.2** (a) 3; (b) 2; (c) 3 (2 son imágenes especulares); (d) 1. **4.3** (a) $-39.0°$; (b) $-2.4°$; (c) $-0.6°$. **4.4** Úsese un tubo más corto o más largo, mídase rotación. **4.5** Quiral: b, d, f, g, h. **4.6** (b) 3 de 5 son quirales. **4.7** (d) Imágenes especulares: a, b. **4.9** 3°, 2°, 1°, Me. **4.15** (b) Ambos inactivos: uno es aquiral, el otro es una modificación racémica. **4.17** (a) 4; (c) ninguno. **4.19** c, d, e, g. **4.21** $-1.01°$. **4.22** (a) 5 fracciones: dos inactivas, resto activas, (b) 5, todas inactivas; (c) 6, todas inactivas. **4.23** Pirámide que se invierte rápidamente.

3. Rotaciones específicas iguales, pero opuestas; especificaciones *R/S* opuestas; todas las demás propiedades iguales. **4.** (a) Tornillo, tijeras, carrete de hilo; (b) guante, zapato, chaqueta, bufanda anudada; (c) hélice, hélice doble; (d) balón de fútbol (acordonado), raqueta de tenis (cuadro enlazado), palo de golf, cañón de fusil; (e) mano, pie, oreja, nariz, usted mismo. **5.** (a) Aserrar; (b) podría ser, el destapar una botella; (c) lanzar una pelota. **7.** (a) y (b) 3-Metilhexano y 2,3-dimetilpentano. **8.** a, b, e, k, 2 pares de enantiómeros; c, d, h, 1 par de enantiómeros + 1 *meso:* f, 4 pares de enantiómeros; g, 1 par de enantiómeros + 2 *meso;* i, 2 diastereómeros; j, 1 par de enantiómeros. **9.** A, $CH_3CCl_2CH_3$; B, $ClCH_2CH_2CH_2Cl$; C, $CH_3CHClCH_2Cl$, quiral; D, $CH_3CH_2CHCl_2$; (d) activo, $CH_3CHCClCHCl_2$. **11.** Interacción dipolo-dipolo atractiva. **12.** (c) 12 % *oblicuo* (como modificación racémica no desdoblable), 88 % *anti*. **13.** Si hay actividad óptica: «accidente». Inactividad óptica: «asesinato». **14.** (a) 3; (b) 5; (c) 7 (5 activas); (d) 7 (6 activas); (e) 1; (f) 2 (1 activa); (g) 2. **15.** E, (*S,S*); F, (*R,S*); G, (*S,S*); H, (*S,S*); I, (2*R*,3*S*)-4-bromo-1,2,3-butanotriol; J, (*R,R*); K, (*R,S*).

Capítulo 5

5.1 1.°: cuatro; 2.°: tres; 3.°: uno. **5.6** Bromuro inicial 63 % pureza óptica; para el alcohol debería ser $-6.5°$, igual pureza. **5.7** Pureza óptica del producto final 13 % de la del reaccionante: 13 % inversión, 87 % racemización; o bien 43.5 % ataque frontal, 56.5 % ataque por atrás. **5.10** (a) 1.9 %; (b) 16.4 %; (c) 66.2 %; (d) 95.1 %; (e) 99.0 %. **5.11** Cloración de neopentano mediante radicales libres.

12. (a) Retención; (b) inversión en el último paso. **15.** (a) E1; (b) E2; (c) cambio de E1 a E2; (d) S_N1 en (a), S_N2 en (b). (Véanse Secs. 7.13 y 7.14 para E1 y E2.)

Capítulo 6

6.1 Aprótico: b, c, e, g, j, k, l. **6.4** (a) Más estabilizado el estado de transición; (b) más estabilizados los reaccionantes; (c) más estabilizados los reaccionantes.

5. Aniones poco solvatados; secuencia como en fase gaseosa (Sec. 6.6). **10.** Muchos puentes de hidrógeno.

Capítulo 7

7.5 (g) Ninguno. **7.8** (a) 2.05; (b) 1.02 mol HCl: 1 mol DCl. **7.9** (g) Ninguno. **7.10** *i*-Bu > *n*-Pr > Et (≫neopentilo). **7.13** Anión no solvatado, fuertemente básico. **7.16** F^- no solvatado muy

básico. **7.17** Principal base es *t*-BuOH. **7.19** Paso (3), sección 7.15, es más lento que el contrario del (2). **7.21** OH^- desprotona a RNH_3^+.

3. b, d, g, h, i, k (3 isómeros). **4.** (b) 4 presentan isomería geométrica. **5.** Difieren en todo, salvo (h); (l) lo indicaría el momento dipolar. **9.** 3° > 2° > 1°. **13.** Ion *t*-butóxido no solvatado, muy básico. **14.** $(CH_3)_2C{=}CHCH_3$ (producto principal) y $CH_2{=}C(CH_3)C_2H_5$.

Capítulo 8

8.1 (c) 1-Buteno 649.8, *cis*-2-buteno 648.1, *trans*-2-buteno 647.1; (d) 1-penteno 806.9, *cis*-2-penteno 805.3, *trans*-2-penteno 804.3. **8.2** (a) H_3O^+; HBr; (b) HBr; (c) HBr. **8.4** (a) Sustitución nucleofílica por agua; (b) S_N2; (c) S_N1. **8.5** (a) $Et^+ < i\text{-}Pr^+ < t\text{-}Bu^+$; (b) $i\text{-}Pr^+ - Et^+ = 19.8$ kcal, $t\text{-}Bu^+ - Et^+ = 32.9$ kilocalorías. **8.15** A, alcano; B, alcohol 2°; C, halogenuro de alquilo; D, alqueno; E, alcohol 3°.

4. Radical 3°, más estable que 2°, se forma más rápido. **8.** (d) Pasos (2) y (4) son demasiado difíciles con HCl. **10.** Efecto polar del sustituyente —Br. **11.** (b) Formación del carbocatión determina velocidad. **12.** (e) Ciclopenteno (Sec. 12.2). **14.** 3-hexeno.

Capítulo 9

9.1 (a) Racémico, *meso;* (b) *syn;* (c) *anti.* **9.2** Enantiómeros, a, c, d; idéntico, b. **9.5** *Anti.*

1. *Syn* [véanse figuras 20.6 y 20.7 (Sec. 20.6)]. **3.** *Anti.* **5.** (a) Adición heterolítica a través de ion yodonio cíclico, favorecido por disolventes polares; (b) adición, en cadena, de radicales libres. **6.** (a) Una (inactiva, racémica); (b), (c), (e), (f) dos (una inactiva, una *meso*); (d) dos (ambas inactivas, racémicas). **8.** (a) (*E*)-2-penteno + Cl_2(ac); (e) (*E*)-2-buteno + D_2 + catalizador de Wilkinson (Sección 20.6). **10.** Véase Sec. 20.2.

Capítulo 10

10.1 Debería reaccionar con HCL relativamente escaso, con un mínimo de 15 kcal de E_{act}. **10.2** 1-Cloro-2-buteno y 3-cloro-1-buteno. **10.6** Unión de Br a un radical alílico. **10.7** «Uno y medio» enlaces impiden efectivamente rotación entre configuraciones. **10.12** Impedimento estérico por Me hacia ataque S_N2. **10.13** Intermediario es un catión vinílico. **10.14** (a) 56-60 kcal. **10.15** 1,3-Hexadieno. **10.17** (c) Posición de equilibrio. Polímero (1,4) «cabeza con cola» de isopreno.

13. Dos planos CH_2 perpendiculares entre sí. **18.** Ciclohexeno. **19.** 1,3,5-Hexatrieno. **20.** (b) Mirceno, $(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2C({=}CH_2)CH{=}CH_2$. **21.** (a) Dihidromirceno, $(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2C(CH_3){=}CHCH_3$; (b) adición 1,4. **22.** 2 unidades farnesilo, cabeza con cabeza, forman esqueleto de escualeno.

Capítulo 11

11.5 H va a C terminal. **11.6** Acetiluro de calcio.

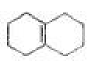
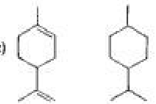
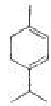
10. Muscalure, (*Z*)-9-tricoseno.

Capítulo 12

12.4 *trans* puede resolverse. **12.7** (a) 0 kcal; (b) 2.7 kcal; (c) 5.4 kcal (3.6 por interacción metilo-metilo); (d) 0 kcal; (e) 0 kcal; (f) 3.6 kcal. **12.8** (b) 3.6 kcal. **12.9** (a) *cis* > *trans*; (b) *trans* > *cis*; (c) 1.8 kcal/mol en cada caso. **12.10** Más que: (a) 3.2 kcal; (b) 6.8 kcal; (c) 2.3 kcal. **12.11** b, d, pueden resolverse; c, *meso* (e y f no contienen centros quirales). **12.12** (a) e; (b) a; (c) c, f; (d) d;

(e) b; (f) ninguno. **12.13** Pares de enantiómeros: a, b, c, d. Ningún compuesto *meso*. No hay modificaciones racémicas que no puedan resolverse. **12.20** (e) Para el mismo grado de insaturación hay dos hidrógenos menos por cada anillo. **12.21** Todos son C_6H_{12}; no hay información en cuanto a tamaño anular. **12.22** Dos, dos, uno, ninguno.

4. (a) 4; (b) 6; (c) 7; (d) 9; (e) 5; (f) 2; (g) todo ecuatorial. **5.** A, *cis*-dimetil; B, *trans*-dimetil. **8.** (d) En isómero *trans*, ambos sustituyentes grandes (el otro anillo) son ecuatoriales; (e) barrera energética (E_{act}) elevada entre decalinas, puesto que hay que romper un enlace. **14.** (d) Tautomería ceto-enólica. **17.** Isómero *cis*: E2; isómero *trans*: E1. **21.** (a) 2; (b) 4; (c) 1; (d) 3; (e) 4. **22.** (a) 1; (b) 2; (c) 1; (d) 3; (e) 3; (f) 5; (g) 4.

23. (b)  **24.** (c)  **25.** (b) 

Limoneno ρ-Mentano α-Terpineno

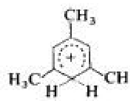
26. Cierre anular: adición de carbocatión a un alqueno.

Capítulo 13

13.1 (a) +5.6 kcal; (b) −26.8 kcal. **13.2** (a) 824.1 kcal; (b) 35.0 kcal mayor. **13.8** *Orto*, +6° C; *meta*, −7° C; *para*, +87° C. **13.10** 26.0 %. **13.11** 22.8 %. **13.12** 18.5 %. **13.13** 25.9 %, 22.9 %, 18.6 %.

2. (a) 3; (b) 3; (c) 3; (d) 6; (e) 10; (f) 6. **3.** (a) 2, 3, 3, 1, 2; (b) 5, 5, 5, 2, 4 (descartando estereoisómeros); (c) ninguno. **4.** (a) 2; (b) 3; (c) 1; (d) 4; (e) 4; (f) 2; (g) 4; (h) 4; (i) 2; (j) 1; (k) 3; (l) 2. **5.** (a) 1; (b) 1; (c) 2; (d) 1; (e) 2; (f) 3; (g) 2. **6.** Sí. **7.** (c) No, el isómero *orto* sería quiral, con lo que habría enantiómeros. **8.** *Orto*, 104° C; *meta*, 63° C; *para*, 142° C. **9.** (a) Para $n = 3, 5, 7, 9$; $n = 5, 7$ tendría mala geometría; (b) $C_9H_9^-$. **11.** (a) $C_6H_6Cl_6$; (e)-(f) 9 estereoisómeros (2 son enantiómeros). **13.** (a) $10e^-$, un número «mágico»; (b) véase sección 34.3.

Capítulo 14

14.3 (d) Mecanismo del carbocatión. **14.6** Gran tamaño del complejo. **14.8** (a) $RC{\equiv}O^+$; (b) ArN_2^+; (c) NO^+. **14.9** (b) D^+. **14.10**  BF_4^-

1. Activada (más rápida): a, c, d, g, h, k. Desactivada (más lenta): b, e, f, i, j. **8.** Vía $H_2\overset{+}{O}NO_2$. **12.** (a) Se espera velocidad menor con C_6D_6; (b) se espera más C_6H_5Y; (c) se espera proporción *orto*, *para* mayor; (d) se espera más $C_6H_2D_3Y$ que $C_6H_3D_2Y$. **13.** Véase sección 35.4. **14.** Véase sección 34.9.

Capítulo 15

15.8 (a) Similar a figura 2.4, con E_{act} = 19 kcal, y ΔH = +11 kcal; (b) 8 kcal; (c) impedimento estérico para combinación. **15.17** Véase Sec. 10.24. **15.19** Véase Fig. 10.8, pág. 000.

6. $\sim CH_2C_6H_4CH_2C_6H_4CH_2C_6H_4 \sim$. **15.** 2-, 3-, 4-, 5-, y 6-fenildodecanos.

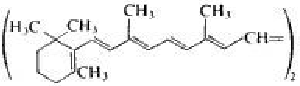
22.  

Indeno Indano

23. A y B, racémico y *meso*-$C_6H_5CH(CH_3)$—$CH(CH_3)C_6H_5$; C, $[C_6H_5C(CH_3)_2—]_2$.

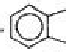
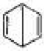
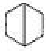
Capítulo 16

16.1 (a) $(CH_3)_3C^+$; $CH_2{=}CH—CH_2^+$; $CH_3CH_2^+$; $CH_2{=}CH^+$.

16.2 

β-Caroteno

16.3 (a) C, 1,4-pentadieno; D y E, *cis* y *trans*-1,3-pentadieno. **16.4** (a) 2, 1; (b) 1, 2, 3, 4 (1,2-dibromopropano); (c) 3, 2; (d) 2, 4, 3; (e) 3, 1; (f) 2, 4, 3, 5; (g) 2, 4; (h) 3, 1, 5. **16.6** 1 señal. **16.7** Liberación de electrones por grupos metilo. **16.9** (a) Neopentilbenceno; (b) bromuro de isobutileno, $(CH_3)_2CBrCH_2Br$; (c) alcohol bencílico, $C_6H_5CH_2OH$. **16.12** (a) Etilbenceno; (b) 1,3-dibromopropano; (c) bromuro de *n*-propilo. **16.16** (a) 2-Cloro-2-metilbutano; (b) 1-cloro-3-metilburano; (c) 1-bromopentano. **16.22** A, *trans*; B, *cis*. **16.24** (a) $CH_3\cdot$; (b) $CH_3\dot{C}HCH_3$, $CH_3CH_2\dot{C}HCH_3$; (c) $Ph_3C\cdot$. **16.25** Ciclohexano.

1. (a) $CHCl_2CHClCHCl_2$; (b) $CH_2ClCCl_2CH_3$; (c) $(CH_3)_2CHCH_2Br$; (d) $C_6H_5C(CH_3)_3$; (e) $C_6H_5CH_2CH(CH_3)_2$; (f) indano, ; (g) $C_6H_5CH_2CCl(CH_3)_2$ (en realidad) o $C_6H_5C(CH_3)_2$-CH_2Cl; (h) 1-fenil-1-metilciclopropano; (i) $C_6H_5CH_2CH_2CH_2Br$; (j) $CH_2ClCF_2CH_3$. **2.** (a) CH_2-$ClCHClCH_2Cl$; (b) $(CH_3)_2CHCH_2Br$; (c) $CH_3CHClCH_2Cl$; (d) $CH_2{=}CHCH_2Br$; (e) ciclohexano; (f) $CH_3CH_2CHBrCH_2Br$. **3.** X, *trans*-1,3-dibromo-*trans*-1,3-dimetilciclobutano; Y, el isómero *cis,cis*. **4.** Véase respuesta a problema 14.10. **5.** 1,2-Dimetilciclopropeno. **6.** Véase Sec. 33.6. **8.** B,  C, . **9.** (a) eeeeee, eeeaaa; (b) eeeeea; (c) eeeeaa, eeaeea; (d) eeeeee, sin cambio; eeeaaa, división en dos picos de igual área. **10.** (a) H en C—1; (b) H ecuatorial hacia campo más bajo que H axial. **11.** 82 % —Br ecuatorial (H axial en C—1). **13.** (b) $(CH_3)_3C^+$, $(CH_3)_2CH^+$. **15.** (a) 1-Metilciclopropeno; (b) ciclopropeno. **16.** D, . **17.** (a) Isopropilbenceno; (b) isobutileno; (c) fenilacetileno. **18.** (a) Isobutilbenceno; (b) *t*-butilbenceno; (c) *p*-isopropiltolueno. **19.** (a) Indano; (b) 2,2,4-trimetilpentano; (c) *p*-*t*-butiltolueno. **20.** (a) Bromuro de *α*-feniletilo, $C_6H_5CHBrCH_3$; (b) *t*-pentilbenceno; (c) bromuro de *sec*-butilo. **21.** (a) 1,2,4-Trimetilbenceno; (b) mesitileno (1,3,5-trimetilbenceno); (c) isopropilbenceno. **22.** (a) 3,3-Dimetil-1-buteno; (b) metilciclopentano; (c) *trans*-4-octeno. **23.** 2,4,4-Trimetil-2-penteno. **24.** E, *α*-metilestireno, $C_6H_5C(CH_3){=}CH_2$.

Capítulo 17

17.1 Puente de H intramolecular en el isómero *cis* (véase Sec. 28.2). **17.5** (a) Leucina → alcohol isopentílico; isoleucina → alcohol amílico activo. **17.7** $CH_3CH(OCH_3)CH_3$. **17.8** Hidratación *syn*, con orientación anti-Markovnikov. **17.9** Retención.

2. d (mayor), e, a, c, b. **4.** (a) *p*-Cresol; (b) y (c) ácido propiónico. **7.** Puente de H intramolecular

entre —OH y —G. **8.** (a) Coprostano-3β,6β-diol, mediante hidratación *syn* en cara «superior», más impedida. (b) Hidratación *syn* desde abajo, da —OH *alfa* en C−11. **9.** (b) e, e; (c) a,a. **10.** Bote retorcido. **11.** Alil-litio: carácter iónico considerable. Anión: 4 H equivalentes. **14.** Adición *syn*: se forman enlaces Rh—C y C—H en la misma cara. **15.** Eliminación *anti*.

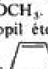
Capítulo 18

18.1 Grupos que atraen electrones aumenta fuerza ácida. **18.4** Inversión completa. **18.6** 1HIO_4, a, b, c, e; 4HIO_4, f, g; no hay reacción, d. **18.7** A, $(CH_3)_2C(OH)CH_2OH$; B, 1,2-ciclohexanodiol; C, 2-hidroxiciclohexanona; D, HOOCCHOHCHOHCOOH; E, $HOCH_2CHOHCHOHCH_2OH$; F, $HOCH_2CHOHCOCHO$; G, $HOCH_2(CHOH)_4CHO$. **18.8** Cambia la concentración.

1. (a) Dos dan yodoformo; (c) uno da prueba negativa. **10.** Eliminación *anti*. **12.** B, $HOCH_2CH_2OH$; C, $ClCH_2COOH$; D, $HOCH_2COOH$; E, 1,2-ciclohexanodiol; F, $CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH$; J, $CH_2{=}CHCOOH$; M, $HOCH_2C{\equiv}CH$; O, CH_3COCH_3; S, CH_3COONa; U, diacetato del *cis*-1,2-ciclohexanodiol; W, triacetato del glicerol; AA, $C_6H_5CO(CH_2)_4COOH$; GG, 2,4,6,8-tetrametilnonano activo; HH, *meso*-2,4,6,8-tetrametilnonano. **14.** Se forma la Sal $R^+HSO_4^-$. **15.** Atrayente sexual, (*Z*)-6-heicosen-11-ona. **16.** (a) R_3C^+, estabilizado por el traslado del orbital *p*, vacío, con nubes π de los anillos. (b) Metilos localizados en forma no simétrica; plano de metilos y carbono trigonal perpendicular al anillo, al que biseca. **18.** MM, 1,2,2-trifeniletanol; NN, 1,1,2-trifeniletanol. Utilícese el ensayo CrO_3/H_2SO_4. **19.** (a) Alcohol *sec*-butílico; (b) alcohol isobutílico; (c) éter dietílico. **20.** (a) Alcohol α-feniletílico; (b) alcohol β-feniletílico; (c) bencil metil éter. **21.** (a) Alcohol isopentílico; (b) 2-etil-1-butanol; (c) 4-metil-2-pentanol. **22.** OO, 2-metil-2-propen-1-ol; PP, alcohol isobutílico. **23.** QQ, 3,3-dimetil-2-butanol. **24.** RR, 2-butin-1-ol. **25.** Geraniol, $(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2C(CH_3){=}CHCH_2OH$. **26.** (a) Igual que el problema 25; (b) isómeros geométricos; (c) —H y —CH_3 son *trans* en geraniol. **27.** El mismo catión alílico híbrido; da el mismo bromuro.

Capítulo 19

19.7 (a) Configuración del (−)-éter es la misma del (−)-alcohol; (b) rotación máxima es −19.5°. **19.8** (a) Inversión completa. **19.9** Catálisis por transferencia de fases. **19.11** Trifluoroacetato es la base más débil, el nucleófilo más débil, no compite con el alcohol. **19.20** (f) Ninguno.

6. Poliisobutileno. **7.** (a) *t*BuOH. **13.** C, $(CH_2{=}CH)_2O$; D, $ClCH_2CHOHCH_2OCH_3$; E, CH_3OCH_2COOH; F, $CH_3OCH_2CH{-}CH_2$ (con puente O); G, $CH_2{-}CH_2$ / $CH_2{-}O$ (anillo); H, ; I, *trans*-2-clorociclohexanol racémico; J, *trans*-1-metil-1,2-ciclohexanodiol racémico; K, $HOCH_2CHOHCHOHCH_2OH$ racémico y *meso*; L, 2,3-butanodiol racémico; M, 2,3-butanodiol *meso*. **14.** Feromona, acetato de (*Z*)-9-dodecen-1-ilo. **15.** Un componente de gossyplure, acetato de (7Z, 11*Z*)-7,11-hexadecadien-1-ilo. **16.** *m*-Metilanisol, *m*-$CH_3C_6H_4OCH_3$. **17.** BB, alcohol *p*-metoxibencílico, *p*-$CH_3OC_6H_4CH_2OH$. **18.** (a) *t*-Butil etil éter; (b) di-*n*-propil éter; (c) diisopropil éter. **19.** (a) 2-Etoxietanol; (b) 3-metoxi-1-butanol; (c) 2,5-dihidrofurano, . **20.** CC, *p*-etoxitolueno; DD, bencil etil éter; EE, 3-fenil-1-propanol.

Capítulo 20

20.2 El intermediario es una α-lactona. **20.4** *trans*-Br y *trans*-I vecinos prestan ayuda anquimérica.

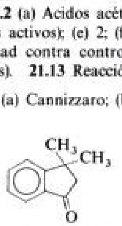
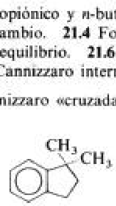
4. Ambos isómeros, *cis* y *trans*, dan el mismo ion bromonio intermediario. El ataque posterior sobre el ion bromonio cíclico produce el dibromuro *trans*. **7.** Disparlure, (7*R*,8*S*)-7,8-epoxi-2-metiloctadecano.

Capítulo 21

21.2 (a) Acidos acético, propiónico y *n*-butírico; (b) ácido adípico. **21.3** (a) 1; (b) 1; (c) 1; (d) 2 (ambos activos); (e) 2; (f) sin cambio. **21.4** Formación de semicarbazona es reversible: control por velocidad contra control por equilibrio. **21.6** (a) Síntesis de Williamson para éteres; (b) acetales (cíclicos). **21.13** Reacción de Cannizzaro interna, «cruzada».

5. (a) Cannizzaro; (b) Cannizzaro «cruzada».

10.

A.  B.  C, $PhC(CH_3)_2CH_2CH_2OH$.

11. Véase Fig. 38.7, Sec. 38.14. **12.** Cetal cíclico. **16.** Transferencia de hidruro de Ph_2CHO^- a PhCHO en exceso. **19.** Aldehído protonado es el electrófilo, el doble enlace, el nucleófilo. **20.** Silla: en N, todos los grupos $—CCl_3$ ecuatoriales; en O, dos ecuatoriales, uno axial. **22.** (b) Isómero *trans*: puente de H intramolecular entre —OH y oxígeno anular. **25.** $(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2C(CH_3){=}CHCHO$, citral *a* (H y CH_3 *trans*), citral *b* (H y CH_3 *cis*). **26.** Carbotanacetona, 5-isopropil-2-metil-2-ciclohexen-1-ona. **27.** (a) 2-Butanona; (b) isobutiraldehído; (c) 3-buten-2-ol. **28.** (a) 4-Heptanona; (b) 3-heptanona; (c) 2-heptanona. **29.** (a) 2-Pentanona; (b) isopropil metil cetona; (c) etil metil cetona. **30.** P, *p*-metoxibenzaldehído; Q,*p*-metoxiacetofenona; R, isobutirofenona. **31.** S, citronelal, 3,7-dimetil-6-octenal, $(CH_3)C{=}CHCH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CHO$.

Capítulo 22

22.1 Dos pares idénticos: b. Tres pares: k. Dos pares: d, f, i. Un par: e, g, h, j. Ninguno: a, c, l (todos *R*). **22.2** Dos pares: f. Un par: a, c, d, e. Ninguno: b. **22.3** Enantiotópicos: a, d, f, g. Diastereotópicos: c, h. Ninguno: b, e.

1. Ligantes enantiotópicos: tres pares, a, d; dos pares, b, g; un par, c, h. Caras enantiotópicas: un par, c, j. Ligantes diastereotópicos: cuatro pares, a, g; un par, d, j. Caras diastereotópicas: un par, f, h. Ninguno de éstos: e, i. **2.** (a) Enantiómero de II. (b) NADD. **4.** (a) V → amino ácido (*S*). (c) H se adiciona a la cara *Re*. **6.** (c) Sí, es proquiral. **7.** Sí: a, b, d, e, f. No: c.

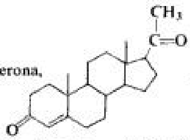
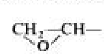
Capítulo 23

23.1 91 a 110 °C, 71 a 156 °C; la asociación sucede incluso en fase vapor, donde disminuye a medida que aumenta la temperatura. **23.2** (b) Acido 2-metildecanoico; (c) ácido 2,2-dimetildodecanoico; (d) *n*-octilmalonato de etilo, $n\text{-}C_8H_{17}CH(COOEt)_2$. **23.3** (b) Acido 2-metilbutanoico. **23.4** (a) Acido *p*-bromobenzoico; (b) ácido *p*-bromofenilacético. **23.6** Véase sección 25.1. **23.7** (a) F > Cl > Br > I; (b) atrae electrones. **23.12** Para evitar generación de HCN. **23.17** (a) Diéster cíclico; (b) anhídrido cíclico; (c) véase sección 20.24. **23.19** Acido *o*-clorobenzoico. **23.20** (a) 103; (b) ácido etoxiacético. **23.21** (a) Dos, 83; (b) E. N. = p. mol./número H ácidos por molécula; (c) 70, 57. **23.22** Carbonato de sodio.

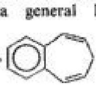
7. No hay reacción: f, h, l, n, o, p. **19.** A y B, ácidos 2,3-dibromobutanoicos *eritro* y *treo*; C, *meso*-HOOCCHOHCHOHCOOH; F, *cis*-$HOOCCH_2CH{-}CHCH_2COOH$ (con puente CH_2 entre los dos CH). **20.** G, $HC{\equiv}CMgBr$; J, $OHCCH_2COOH$. **26.** E.N. 165; ácido *o*-nitrobenzoico. **27.** Q, ácido *m*-etilbenzoico; U, ácido 3,5-dimetilbenzoico. **28.** Acido trópico, $C_6H_5CH(CH_2OH)COOH$; ácido atrópico, $C_6H_5C({=}CH_2)COOH$; ácido hidratrópico, $C_6H_5CH(CH_3)COOH$. **29.** (a) $CH_3CHClCOOH$; (b) $ClCH_2COOCH_3$; (c) $BrCH_2COOCH_2CH_3$; (d) $CH_3CH_2CHBrCOOH$; (e) $CH_3CH_2OCH_2COOH$. **30.** (a) Acido crotónico; (b) ácido mandélico; (c) ácido *p*-nitrobenzoico.

Capítulo 24

24.3 (a) Acido *cis*: el único que puede formar un anhidrido cíclico. **24.4** G, naftaleno. Véase figura 34.3, sección 34.14. **24.5** Producto final es 1-fenilnaftaleno. **24.6** 9,10-Antraquinona. Véase sección 34.18. **24.7** Acido *o*-(*p*-toluil) benzoico (Sec. 34.18). **24.8** El producto, *o*-$HOOCC_6H_4COOR$, tiene una «manilla» ácida. **24.12** (a) Ester doble cíclico; (b) poliéster lineal por polimerización por reacción en etapas (Sec. 36.7). **24.15** Basicidad del grupo saliente: $Cl^- < RCOO^- < OR^- < NH_2^-$. **24.16** Estructura II en sección 24.17. **24.20** (a) Acido fórmico. **24.21** 1-Octadecanol y 1-butanol. **24.24** Lineal: carbono *sp*. **24.25** Urea, $CaCO_3$, NH_3. **24.26** (b) Adición nucleofílica. **24.27** (a) RCOCl; (b) $RCOO^-NH_4^+$, $RCONH_2$, RCN, amidas de aminas de bajo p. mol.; (c) $RCOO^-NH_4^+$; (d) $(RCO)_2O$; (e) RCOOR'. **24.28** (a) 102; (c) 4; (d) no. **24.29** (a) Dos, 97; (b) E.S. = p. mol./número de grupos éster por molécula; (c) 297.

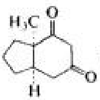
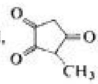
1. (b) Contienen anillo aromático; (c) diésteres. **2.** No hay reacción: f, k. **3.** No hay reacción: f, k. **10.** (a) $HOCH_2CH_2CH_2CONH_2$; (b) $HOCH_2CH_2CH_2CH_2OH$; (c) $HOCH_2CH_2CH_2COOEt$. **11.** Segundo paso es ataque S_N2 por anión benzoato. **17.** A, *meso*; B, racémico. **18.** Catálisis por transferencia de fase acelera la reacción (Sec. 6.7). **19.** C, CO_3^{2-}; D, $C_2H_5OCONH_2$; K, 1-indanona (compárese con Cap. 21, Problemas, 10a); M, indeno (véase Cap. 15, Problemas, 22); O, *trans*-2-metilciclohexanol. **20.** Progesterona,  **21.** AA, 1,3-propanodiol; BB, 1,2-propanodiol; CC, 2-metoxietanol; DD, dimetoximetano (di-*O*-metilacetal de formaldehído); EE, α-hidroxipropionaldehído; FF, hidroxiacetona; GG, β-hidroxipropionaldehído; HH, ácido propiónico; II, formiato de etilo; JJ, acetato de metilo; KK, *cis*-1,2-ciclopropanodiol; LL,  ; MM,  CH_2OH. **22.** (a) Metilos están *trans* en NN, PP; *cis* en OO, QQ, RR; (b) NN se puede resolver. **23.** Véase sección 38.12. **25.** (a) Acetato de etilo; (b) ácido metacrílico; (c) fenilacetamida. **26.** (a) Formiato de *n*-propilo; (b) propionato de metilo; (c) acetato de etilo. **27.** *p*-Metoxibenzoato de etilo. **28.** (a) Acetato de isopropilo; (b) γ-butirolactona. **29.** Metacrilato de *n*-butilo; (b) acetato de ciclohexilo; (c) fumarato de dietilo. **30.** SS, acetato de bencilo; TT, fenilacetato de metilo; UU, ácido hidrocinámico, $PhCH_2CH_2COOH$. **31.** VV, acetato de vinilo. **32.** (a) Adipato de etilo; (b) etilfenilmalonato de etilo; acetamidomalonato de etilo.

Capítulo 25

25.1 III, en que la carga negativa reside sobre el oxígeno, el átomo que mejor puede acomodarla. **25.3** Orden de deslocalización decreciente de la carga negativa del anión. **25.5** Formación del carbanión determina velocidad en: bromación, racemización, intercambio H/D. **25.6** (b) Difícil generar *segunda* carga negativa. **25.7** Se espera que racemización sea dos veces más rápida que el intercambio. **25.8** (a) Ambas reacciones pasan por el mismo paso lento (2), formación del enol. **25.9** (a) HSO_4^-; (b) H_2O o D_2O. **25.11** Da una mezcla de productos aldólicos. **25.12** El electrófilo es el aldehído protonado; el nucleófilo es el enol. **25.14** Condensación *retro*-aldólica (invertida). **25.15** Solapamiento de orbital π de C=C y C=O. (Compárese con Fig. 10.5, Sec. 10.22). **25.18** 1,5-Ciclooctadieno. **25.20** (a) Hidrógeno γ es ácido. **25.23** Eliminación → 1- y 2-buteno. **25.26** A, Ph_3P=CHOPh; B, $C_2H_5C(CH_3)$=CHOPh; C, $C_2H_5CH(CH_3)CHO$; una vía general hacia aldehídos. **25.27** D, 1-fenilciclopenteno; E, Ph_3P=$CHCH_2CH$=PPh_3; F,  **25.30** (a) Condensación de Claisen intramolecular que cicla; (b) 2-carbetoxiciclohexa-

nona; (c) 2,5-dioxociclohexano-1,4-dicarboxilato de etilo. **25.32** (b) 2,4-Hexanodiona; (c) 1,3-difenil-1,3-propanodiona (dibenzoilmetano); (d) 2-(EtOOCCO)ciclohexanona. **25.33** (a) PhCOOEt y $PhCH_2COOEt$; (b) EtOOCCOOEt y glutarato de etilo; (c) ftalato de etilo y CH_3COOEt. **25.36** C, ácido cítrico, $(HOOCCH_2)_2C(OH)COOH$.

1. (e) Alilbenceno. **2.** (e) Metilenociclohexano. **3.** (a) No hay reacción; (m) PhCH=CHCH=CH_2; (n) PhCH=CHOPh; (o) $PhCH_2CHO$. **6.** Todas son condensaciones de Claisen. En (e) e (i): dos condensaciones sucesivas. **7.** (b) No: bajo rendimiento, contaminado por los demás. **12.** De acetona, vía óxido de mesitilo. **13.** (b) Ensayo del yodoformo. **15.** Condensación aldólica triple, seguida de reacción de Cannizzaro cruzada. **18.** Deshidrocitral, $(CH_3)_2C$=CHCH=$CHC(CH_3)$=CHCHO, formado por condensación aldólica sobre carbono γ de aldehído α,β-no saturado. **19.** Por reacción de Wittig en dos puntos de molécula. **20.** $CH_3COCH_2COOEt + CH_3MgI \rightarrow CH_4\uparrow + (CH_3COCHCOOEt)^-Mg^{2+}I^-$. **21.** (a) Feromona es acetato de (9*Z*,11*E*)-9,11-tetradecadien-1-ilo. (b) C es una mezcla de diastereómeros *Z* y *E*. **22.** Bombicol, (10*E*,12*Z*)-10,12-hexadecadien-1-ol. **23.** (b) C=C conjugado con segundo C=O; (c) puente H intramolecular.

24. L,  M, , una tricetona. **25.** (a) *a*, $-CH_3$ del enol; *b*, $-CH_3$ de cetona; *c*, $-CH_2-$ de cetona; *d*, $-CH=$ del enol; *e*, $-OH$ enólico. Razones *a*:*b* y 2*d*:*c* son iguales (5.5 y 5.6) y están indicando 85 % enol. (b) Todo enol; conjugación con anillo.

Capítulo 26

26.2 R:$^-$ sufre inversión rápida.

6. (a) Putrescina, 1,4-diaminobutano; (b) cadaverina, 1,5-diaminopentano. **8.** NH_3; OBr^-; H^+. **9.** Par enantiómeros: a, c, e, f; un compuesto inactivo, b; par inactivo *cis-trans*, d. **11.** C, $CH_3CH_2CH_2NH_2$. Síntesis de Gabriel da aminas 1° libres de 2° y 3°.

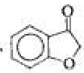
Capítulo 27

27.2 $(CH_3)_3\overset{+}{N}:\overset{-}{B}F_3$. **27.4** 1,3-Pentadieno (de isomerización térmica de 1,4-pentadieno); 2-metil-1,3-butadieno (isopreno). **27.9** Ataque al carbono acílico menos impedido que al azufre; sulfonato es mejor grupo saliente que carboxilato. **27.10** Amina libre es mucho más reactiva. **27.12** (a) Catión *n*-butilo. **27.13** (b) 2-Metil-2-buteno, 2-metil-1-buteno, alcohol *t*-pentílico. **27.14** Grupos salientes $Cl^- > H_2O > OH^-$. **27.19** (a) Atracción de electrones hace más electrofílico al ion diazonio. **27.22** (a) 2'-Bromo-4-hidroxi-3,4'-dimetilazobenceno. **27.23** Reducción del azocompuesto formado por copulación de *N*,*N*-dimetilanilina con alguna sal de diazonio (generalmente $^-O_3SC_6H_4N_2^+$ de ácido sulfanílico). **27.25** (a) Que la sustancia problema es 2°; (b) separe, pruebe solubilidad en ácido.

13. (a) Véase sección 32.7; (b) hidrólisis ácida de enlaces amida. **15.** Mal grupo saliente (OH^-) se convierte en bueno (OTs^-). **16.** Reacción de PhN_2^+ es similar a S_N1; reacción de p-$O_2NC_6H_4N_2^+$ es similar a S_N2. **21.** Colina, $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3{}^+OH^-$; acetilcolina, $CH_3COOCH_2CH_2$-$N(CH_3)_3{}^+OH^-$. **22.** Novocaína, p-$H_2NC_6H_4COOCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$. **23.** D, N-metil-N-fenil-*p*-toluamida. **35.** Q, 1,3,5,7-ciclooctatetraeno. **25.** Acido pantoténico, $HOCH_2C(CH_3)_2$-$CHOHCONHCH_2CH_2COOH$. **26.** W, PhCONHPh; X, $PhNH_2$; Y, PhCOOH. **27.** (a) *n*-Butilamina; (b) *N*-metilformamida; (c) *m*-anisidina. **28.** (a) α-Feniletilamina; (b) β-feniletilamina; (c) *p*-toluidina. **29.** (a) Ciclohexilamina; (b) 4-metilpiperidina (véase Sec. 26.14); (c) etilpiridina (véase Sec. 35.1). **30.** X, *p*-etoxianilina; Y, *N*-etilbencilamina; Z, cetona de Michler, *p*,*p*'-bis(dimetilamino)benzofenona.

Capítulo 28

28.1 Puente H intramolecular en isómero *orto* no es afectado por dilución. **28.4** Benceno, propileno, HF. **28.8** Benzoato de *p*-bromofenilo, *p*-$BrC_6H_4OOCC_6H_5$. **28.11** (a) El grupo $-SO_3H$ es desplazado por reactivos electrofílicos, en este caso por el ion nitronio. **28.12** Sulfonación es reversible: control de velocidad contra equilibrio. **28.13** Fenol, HONO, 7-8 °C; HNO_3. **28.16** E.N.

5. No hay reacción: b, c, f, n. **6.** Sólo hay reacción con: c, p, r, s, t, u. **7.** Sólo hay reacción con: c, h, i, j, k, l, n. **13.** (a) Sustitución nucleofílica alifática; (b) sustitución electrofílica aromática. **16.** Fenacetina, *p*-$CH_3CONHC_6H_4OC_2H_5$; cumarano, ; 3-cumaranona, ; carvacrol, 5-isopropil-2-metilfenol; timol, 2-isopropil-5-metilfenol; hexestrol, 3,4-bis(*p*-hidroxifenil)hexano. **18.** Adrenalina, 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-(*N*-metilamino)etanol. **19.** Felandral, 4-isopropil-3,4,5,6-tetrahidrobenzaldehído. **20.** Y, *m*-cresol. **21.** Z, *p*-alilanisol; AA, *p*-propenilanisol. **22.** BB, salicilato de isopropilo. **23.** Chavibetol, 2-metoxi-5-alilfenol.

24. Piperina, 

25. Hordinena, *p*-$HOC_6H_4CH_2CH_2N(CH_3)_2$ o *p*-$HOC_6H_4CH(CH_3)N(CH_3)_2$ (en realidad, la anterior). **26.** α-Terpineol, 2-(4-metil-3-ciclohexenil)-2-propanol. **27.** Alcohol coniferílico, 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-propen-1-ol. **28.** (a) UU, un cetal y lactona. **29.** AAA, piperonal; BBB, vainillina; CCC, eugenol; DDD, timol; EEE, isoeugenol; FFF, safrol.

Capítulo 29

29.1 (a) Véase sección 10.15; (b) véase sección 14.19. **29.3** (b) Sustitución nucleofílica aromática; (c) atracción de electrones.

1. No hay reacción: b, c, d, e, f, g, k, l, n, o. **2.** No hay reacción: h, i, j, k, m, n, o. **5.** (o) $C_6H_6 + HC{\equiv}CMgBr$. Modificaciones racémicas: f, h, k. Ópticamente activos: n. **13.** Efecto inductivo, $o \gg m > p$. **14.** $-N_2^+$ activa la molécula para la sustitución nucleofílica.

15. $ArF + R_2NH \rightleftarrows \bar{A}r(F)(NHR_2) \xrightarrow{:B} \bar{A}r(F)(NR_2) \longrightarrow ArNR_2 + F^-$. **18.** (a) 28, N_2; 44, CO_2; 76, bencino, C_6H_4; 152, bifenilo, Bifenilo 

Bifenilo

(b) Ácido antranílico. **19.** Tetrafenilmetano.

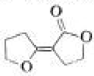
21. 

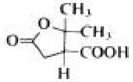
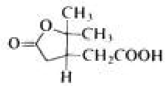
23. $Ar^{\ominus} + Ar'{-}Br \rightleftarrows Ar{-}Br + Ar'^{\ominus}$. Sólo están implicados carbaniones con carga negativa *orto* con respecto al halógeno.

Capítulo 30

30.3 (a) Benzalmalonato de etilo, $PhCH{=}C(COOEt)_2$. **30.4** (b) Ácido ciclohexilidenoacético. **30.6** Sustitución nucleofílica (S_N2); 1° > 2° ≫ 3° (o nada); no se utilizan halogenuros de arilo. **30.7** (a) $CH_3COCH_2CH_2COOH$, un γ-cetoácido; (b) $PhCOCH_2COCH_3$, $CH_3COCH_2CH_2$-

$COCH_3$, ambas dicetonas. **30.9** A, $EtOOCCOCH(CH_3)COOEt$. **30.11** (a) Extremo cargado pierde CO_2. **30.12** Da anión relativamente estable, $2,4,6\text{-}(NO_2)_3C_6H_2{:}^-$. **30.15** Da anión relativamente estable, $PhC{\equiv}C{:}^-$. **30.17** B, 3-hidroxinonanoato de etilo. **30.18** E, . **30.22** B, 2-benzalciclopentanona; F, 3-fenil-2,2-dimetilpropanal.

3. Ciclopentanona. **4.** C, ácido 1,3-ciclohexanodicarboxílico; F, ácido 1,4-ciclohexanodicarboxílico; H, ácido succínico; J, ácido 1,2-ciclobutanodicarboxílico. **5.** K, 1,5-hexadieno; O, ácido 2,5-dimetilciclopentanocarboxílico. **7.** (b) Condensación aldólica intramolecular; (d) da 3-metil-2-ciclohexen-1-ona. **11.** (a) Condensación *retro*-Claisen (inversa). **13.** S, 1-fenil-3-nonanona. **14.** U es 9-BBN. **16.** V,  ; W, $ClCH_2CH_2CH_2COCH_2CH_2CH_2Cl$. **17.** Nerolidol, $RCH_2C(CH_3)(OH)CH{=}CH_2$. **18.** Mentona, 2-isopropil-5-metilciclohexanona. **19.** Acido canforónico, $HOOCCH_2C(CH_3)(COOH)C(CH_3)_2COOH$.

20. Acido terébico,  Acido terpenílico, 

21. Ion dihidrogenofosfato, $H_2PO_4^-$, un grupo saliente superior a OH^-.

Capítulo 31

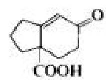
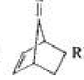
31.2 A, $PhCH_2CH_2CHO$; B, $PhCH_2CH_2CH_2OH$; C, $PhCH{=}CHCH_2OH$.

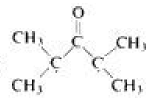
31.4 (d)

$\sim CH_2CH(CN)\sim$	$\sim CH_2CH(COOMe)\sim$	$\sim CH_2C(CH_3)(COOMe)\sim$
Orlón	Acriloide	Lucita, Plexiglás

31.6 Todos menos estables que I. **31.7** Una amida. **31.8** Dos adiciones nucleofílicas sucesivas. **31.9** Dos adiciones nucleofílicas sucesivas. **31.10** B, $CH_3CH(CH_2COOH)_2$; D, ácido δ-cetocaproico; E, $CH_3COCH_2CH_2CH(COOEt)_2$; F, $PhCH(CH_2COPh)_2$; H, $H_2C{=}CHCH(COOH)CH_2CH_2COOH$; I, $EtOOCCH{=}C(COOEt)CH(COOEt)COCH_3$; J, $HOOCCH{=}C(COOH)CH_2COOH$. **31.11** (a) K, $H_2C{=}C(COOEt)_2$; (c) ácido glutárico. **31.15** (c) No puede generar iones iminio. **31.16** 1,4-Difenil-1,3-butadieno + anhídrido maleico; 1,3-butadieno + 2-ciclopentenona; 1,3-butadieno (2 mol). **31.17** (a) 3-Etoxi-1,3-pentadieno + *p*-benzoquinona; (b) 2-metil-5-metoxi-1,4-benzoquinona + 1,3-butadieno. **31.18** Este es un caso en que «enol» es más estable que «ceto». **31.19** (a) Facilidad de oxidación; (b) facilidad de reducción. **31.20** *p*-Nitrosofenol sufre tautomería cetoenólica para generar la monooxima.

3. (a) $C_6H_5COCH_2CH(C_6H_5)CH(CN)COOC_2H_5$; (f) $CH_3COCH_2C(CH_3)_2CH(COOEt)COCH_3$; (h) $(EtOOC)_2CHCH_2CH(COOEt)_2$; (j) $O_2NCH_2CH_2CH_2CH_2COOMe$; (l) $O_2NC(CH_2CH_2CN)_3$; (m) $Cl_3CCH_2CH_2CN$. **5.** A, $(EtOOC)_2CHCHPhCH_2COCH_2CHPhCH(COOEt)_2$; B, $(EtOOC)_2CHCHPhCH_2COCH{=}CHPh$; C, 4,4-dicarbetoxi-3,5-difenilciclohexanona. **6.** (d) 4-Acetilciclohexeno; (g) 5-nitro-4-fenilciclohexeno. **7.** (a) 1,3,5-Hexatrieno + anhídrido maleico; (b) 1,4-dimetil-1,3-ciclohexadieno + anhídrido maleico; (c) 1,3-butadieno + benzalacetona; (d) 1,3-butadieno + ácido acetilenodicarboxílico; (e) 1,3-ciclopentadieno + *p*-benzoquinona; (f) 1,1'-biciclohexenilo (véase Problemas, 6 (b)) + 1,4-naftoquinona (véase Problemas, 6 (h)); (g) 1,3-ciclopentadieno + crotonaldehído; (h) 1,3-ciclohexadieno + metil vinil cetona; (i) 1,3-ciclopentadieno (2 mol). **8.** Adición *syn*. **9.** (a) Modificación racémica; (b) *meso;* (c) 2 *meso;* (d) *meso*. **11.** Adición conjugada de H_2O, luego condensación *retro*-aldólica. **14.** N, gliceraldehído; P, ácido aconítico, HOOCCH=

C(COOH)CH_2COOH; R, ácido tricarbalílico, $HOOCCH(CH_2COOH)_2$; S, «tetraciclona», tetrafenilciclopentadienona; U, anhídrido tetrafenilftálico; W, pentafenilbenceno; BB, $(CH_3)_2C(CH_2COOH)_2$; DD, $CH_3CHOHC{\equiv}CCH_3$; EE, $CH_3COC{\equiv}CCH_3$; FF, acetilacetona; GG, $(CH_3)_2C{=}CHCOOH$ (esqueleto de isopreno); JJ, $HOOCCH{=}C(CH_3)CH_2COOH$; MM,  QQ,  RR, $CH_3CONHC(COOC_2H_5)_2CH_2CH_2CHO$; VV, $CH_3CONHC(COOC_2H_5)_2CH_2(CH_2)_2CH_2NHCOCH_3$; XX, $NCCH_2CH_2CH(COOC_2H_5)_2$; BBB, $^+H_3NCH_2(CH_2)_2CHClCOO^-$. **15.** $C_6H_5CH(C_2H_5)CH_2COCH_3$, 4-fenil-2-hexanona. **16.** IV es la correcta.

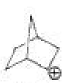
17. GGG,  **18.** KKK,  **19.** (b)  es el intermediario. **22.** Arino intermediario: anión deshidrociclopentadienilo. **23.** Adición de Michael, posterior adición carbonílica y, finalmente, sustitución nucleofílica intramolecular.

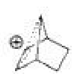
Capítulo 32

32.1 Grupo saliente es N_2. **32.2** Sucede con retención, puesto que sólo el *cis*-aminoácido puede formar lactama. **32.3** Si sucede reacción (2), sección 32.6, no es reversible; por tanto, en vista del efecto del sustituyente, (2) y (3) son concertadas. **32.4** (a) Se forma *p*-metilbenzaldehído por migración de H; *p*-cresol (y formaldehído), por migración de *p*-tolilo; (b) H migra algo más rápido que *p*-tolilo. **32.5** H migra mucho más rápido que alquilo. **32.6** Carbocatión sufre transposición de tipo pinacol. **32.8** Competencia entre ataque por disolvente y transposición es independiente del grupo saliente; por tanto, reacción tipo S_N1, con catión intermediario. **32.9** El intermediario es un carbocatión que se recombina con agua con mayor velocidad que la de su transposición. **32.11** Catión α-feniletilo, mediante desplazamiento de H.

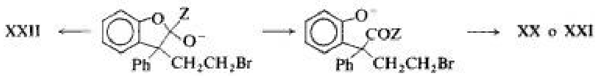
1. Ocurren desplazamientos sucesivos de H. **2.** Se forma $CH_3CO(CH_2)_4CH_2OH$, por migración de carbono anular. **4.** Similar a la transposición de Hofmann, con grupo saliente $R'COO^-$, en lugar de X^-. **5.** A, PhCONHPh; B, $PhNH_2$; C, PhCOOH; (g) ciclohexanona. **6.** Predominante migración de vinilo para dar adipaldehído, la mayor parte del cual por condensación aldólica produce ciclopenteno-1-carboxaldehído. **8.** (b) *p*-Metoxifenol y benzofenona; fenol y *p*-clorobenzofenona. **10.** Dos desplazamientos sucesivos de H. **11.** (a) —OH vecino; (b) epóxido se hidroliza a carbocatión el cual, por transposición, da pinacolona. **12.** Grupo R sufre desplazamiento 1,2, con retención de la configuración, del boro al oxígeno en el intermedio $R_3B{-}OOH$, con desplazamiento de OH^-. **13.** Con p-CH_3OPh, casi toda la reacción a través del ion puenteado (simétrico); con p-NO_2Ph, la mayor parte, a través del catión abierto; con Ph, aproximadamente 50:50. **15.** Ayuda por electrones π para generar los intermedios siguientes (en (b) podría ser un ion no clásico):


(a)


(b)

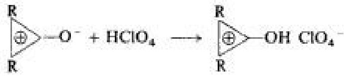

(c)

16. Comenzar con XIV y escribir ecuaciones similares a las de figura 32.1, sección 32.10, para cloruro de *exo*-norbornilo. **17.** Ataque nucleofílico de Z sobre carbono acílico de XIX para dar *intermedio tetraédrico:*



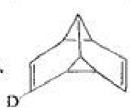
Capítulo 33

33.1 Primero, monocatión; luego, dicatión aromático con dos electrones π. **33.2** (a) Aromático, con dos electrones π:

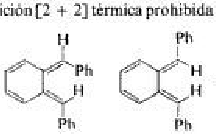


33.3 (a) Cierre *con*; I o III → *trans*; II → *cis*; (b) cierre *dis*; I o III → *cis*; II → *trans*. **33.4** (a) ψ_1; 2 electrones π; (b) $4n + 2$; *dis* (térmico); (c) $4n$, *con* (térmico); (d) catión, $4n$, *con* (térmico). **33.5** (a) Apertura *dis*; (b) cierre *dis*; (c) cierre *dis*: apertura *con*; cierre *dis*; (d) apertura *con* (4 e); cierre *dis* (6 e); (e) apertura *dis* del catión (2 e), luego combinación con agua; (f) cetona protonada como un catión pentadienilo, con 4 electrones π; cierre *con*. **33.6** Por ruta del ciclobuteno, con cierre y aperturas *con*. **33.7** (a) *cis*-3,6-Dimetilciclohexeno; [4 + 2]; (c) Fenilos se hallan *cis* entre sí (adición *syn*), y *cis* respecto de puente anhidrido (reacción *endo*); (d), (e), (f) son todos tetrametilciclobutanos; en D, un metilo se encuentra *trans* con respecto a otros tres. **33.8** (a) Diels-Alder; *retro*-Diels-Alder; (b) *endo*, no *exo*. **33.9** (a) [4 + 2], no [6 + 2]; (b) *supra,supra* [2 + 2] fotoquímica (intramolecular); (c) *supra,supra* [6 + 4]; (d) *supra,supra* [8 + 2]; (e) *supra,antara* [14 + 2]. **33.10** (a) [1,5]-H *supra* hacia una u otra cara del carbono trigonal; (b) [1,5]-D, no [1,3]-D o [1,7]-D; (c) [1,3]-C (*supra*) con inversión en C que migra.

1. (a) Fenoles; no; (b) estructura dipolar es aromática con seis electrones π (compárese con respuesta a Problema 33.2); (d) puente H intramolecular. **2.** (a) Apertura con (4, e); [1,5]-H *supra*; (b) apertura *con* (4 e); cierre *dis* (6 e); (c) [1,7]-C *supra* y cierre *dis* (4 e); [1,7]-H *supra*; (d) [4 + 4] *supra,supra*; *retro* [4 + 2] *supra,supra* (presumiblemente térmica); (e) catión alílico (2 electrones π) sufre cicloadición [4 + 2], seguida de la pérdida de un protón; (f) el puente se desplaza alrededor del anillo en una serie de desplazamientos [1,5]-C *supra*; (g) cicloadición [4 + 2] *syn* intramolecular. **3.** (a) A, *trans*-7,8-dialquil-*cis,cis,cis*-cicloocta-1,3,5-trieno; (b) C, $(CH_3)_2C{=}C(CH_3)C({=}CH_2)C(CH_3){=}CH_2$; (c) D, 9-etil-9-metil-*trans,cis,cis,cis*-ciclonona-1,3,5,7-tetraeno; el cierre *dis* sucede con ambas rotaciones posibles; (d) E, *cis*-biciclo-[5.2.0]nona-8-eno; F, *cis,trans*-ciclonona-1,3-dieno; G, *trans*-biciclo[5.2.0]nona-8-eno. **4.** Apertura *con* permitida por simetría es imposible por razones geométricas para el biciclo-compuesto; probablemente la reacción no es concertada. **5.** K, *cis*-biciclo[4.2.0]octa-2,4-dieno; L, aducto Diels-Alder que sufre *retro*-Diels-Alder. **6.** (a) Desplazamiento sigmatrópico [1,2] *supra*; sistema π es catión radical vinílico; OMAO es π; se predice retención en grupo migratorio; (b) sistema π es catión radical diénico; OMAO es ψ_2; se predice inversión en grupo migratorio. **7.** Prohibido por simetría. **8.**

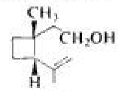


9. (a) Cicloadición [4 + 2] de bencino y dieno; (b) cicloadición [2 + 2] térmica prohibida por simetría; reacción no concertada, probablemente vía dirradicales. **10.**

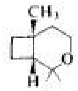


11. (a) Dibromuro *meso* da *cis*-VII (Fig. 33.26); dibromuro

racémico da *trans*-VII; *cis*-VII contiene cuatro hidrógenos olefínicos no equivalentes; *trans*-VII, dos pares equivalentes. **12.** (a) M y N, isómeros posicionales, ambos de adición *syn exo*; O y P, isómeros posicionales; (b) *retro*-Diels-Alder. **13.** (a) (Numeración de izquierda a derecha en Fig. 33.19.) Solapamiento entre lóbulo del C-3 del dieno y C-3 del eno, carbonos con los cuales no se están formando enlaces; (b) lóbulos correspondientes a los de (a) son de fase opuesta.

14. (a) 

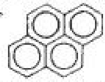
Y

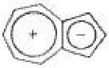


Z

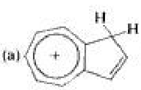
(b) solvomercuración intramoleclar sólo es posible para isómero *cis*. **15.** (a) Apertura *con* térmica permitida (4 e) daría *cis,cis,trans*-ciclohexa-1,3,5-trieno, imposiblemente tenso; (b) [1,3]-H *antara* permitido es imposible por razones geométricas. **16.** (a) Apertura *con* (6 e); [1,7]-H *antara*; (c) cierre *dis* (6 e); (d) apertura *con* (6 e). **17.** (a) Vía *cis,cis,cis,cis,cis*-ciclodeca-1,3,5,7,9-pentaeno; (b) 10 electrones π se ajustan a regla de Hückel, pero evidentemente no muy estable por motivos estéricos.

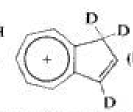
Capítulo 34

34.1 2; 10; 14. **34.3** (b) Más estable *trans*-decalina; ambos grupos grandes (el otro anillo) son ecuatoriales en cada anillo; (c) adición *syn*, control de velocidad; adición *anti*, control de equilibrio. **34.4** Sustitución bencílica; eliminación de HBr para dar alquenilbenceno conjugado; sustitución bencilalílica; eliminación, para dar anillo aromático. **34.5** (a) Cadaleno, 4-isopropil-1,6-dimetilnaftaleno; (b) cadineno tiene igual esqueleto carbonado que cadaleno, sigue regla isopreno. **34.8** (a) Vía arino; (b) desplazamiento directo de —F por amina; (c) sucede tanto desplazamiento directo como eliminación-adición. **34.9** Ácido 1,2,4-bencenotricarboxílico; ácido 1,2,3-bencenotricarboxílico. **34.17** Grupo acilo desactivante transformado en alquilo activante. **34.19** Fenantreno (véase Sec. 34.19, y Fig. 34.5). **34.20** 23 kcal/mol; 31 kcal/mol. **34.22** (a) Tetrahidro-producto más estable; (b) sulfonación reversible da producto más estable. **34.24** (a) 1-Nitro-9,10-antraquinona; (b) 5-nitro-2-metil-9,10-antraquinona (con algo de isómero 8-nitro). **34.29** Pireno, 

3. 1-, 5-, y 8-nitro-2-metilnaftaleno. **5.** F, fenantreno. **7.** G, 1,2-benzantraceno; H, criseno. **8.** α-Naftol. **9.** (a) Diels-Alder; (c) J, *meso*; K, modificación racémica. **10.** (d) β-Tetralona (2-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno). **11.** (a) 1,6-Ciclodecanodiona; (b) cetona bicíclica no saturada, un anillo de siete y un anillo de cinco átomos. **12.** (a) 

Azuleno

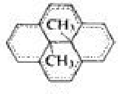
seis electrones π en cada anillo. (b) Del anillo de siete al de cinco átomos; aumentado por el dipolo C-Cl. **13.** (a) 



(b) Se conserva aromaticidad del anillo de siete átomos. Protonación en C-1; al neutralizar, azuleno. (c) Deuteración por sustitución electrofílica en C-1 y C-3, y nuevamente deuteración en C-1, comparable a la protonación en (b); se espera 1,3-dideuterioazuleno por neutralización; (d) en C-1. **14.** Sustitución nucleofílica en el anillo de siete átomos, en C-4; 

se conserva aromaticidad en anillo de

cinco átomos, conjugación en anillo de siete átomos. **15.** Eudaleno, 7-isopropil-1-metilnaftaleno. **16.** Y, 2,2',3,3',5,5'-hexacloro-6,6'-dihidroxidifenilmetano; CC, 3,4'-dimetilbifenilo; FF, compuesto I, sección 15.16; HH, tetrafenilmetano; II, 1,3,5-trifenilbenceno. **17.** $-N_2^+$ activa la molécula frente a sustitución nucleofílica aromática. **18.** (a) JJ, puente metileno entre posiciones 9 y 10 del fenantreno; (b) inserción aleatoria de metileno en *n*-pentano; (c) tres productos de inserción y un producto de adición. **19.** KK, . Cada anillo contiene seis electrones π. **20.** (a) Mediante un arino; (b) desplazamiento directo acompaña la eliminación-adición. Fluoruro es el menos reactivo en formación de bencino (Sec. 29.14), el más reactivo en desplazamiento directo (Sec. 29.12). Piperidina desplaza el equilibrio (1) hacia la izquierda, tiende a inhibir formación de bencino. **21.** UU es aromático, con 14 electrones π. Protones metílicos se hallan *dentro* del anillo aromático; véase figura 16.4, sección 16.8.



UU

Capitulo 35

35.1 B, $[-CH(COOEt)COCH_3]_2$. **35.3** $-COOH$ desactiva el anillo. **35.4** Dos unidades del material de partida unidos en posiciones 5 mediante un grupo $-CH_2-$. **35.5** Furoato de sodio y alcohol furfurílico (reacción de Cannizzaro). **35.10** Higrina, 2-acetonil-*N*-metilpirrolidina; ácido higrínico, ácido *N*-metil-2-pirrolidinacarboxílico. **35.11** Orientación («*para*») controlada por grupo $-NH_2$ activante. **35.13** Amina > imina > nitrilo; $sp^3 > sp^2 > sp$. **35.18** Piperidina, una amina 2°, se acetilaria. **35.23** (a) 8-Nitroquinolina; (b) 8-hidroxiquinolina (8-quinolinol); (c) 4,5-diazafenantreno; (d) 1,5-diazafenantreno; (e) 6-metilquinolina. **35.28** Sustitución electrofílica aromática o adición carbonílica nucleófila, catalizada por ácido, según sea el punto de vista.

1. No hay reacción: c, h, i, j. **3.** Pirrolina tiene enlace doble entre C-3 y C-4. **4.** C, 2,6-hexanodiona (acetonilacetona). **5.** Porfina, con el mismo esqueleto anular de hemina, sección 40.15. **6.** D, 2-COOH; E, 3-COOH; F, 4-COOH. **7.** (a) 5- ó 7-metilquinolina; (b) G, 7-metilquinolina. **9.** (e) Reacción de Perkin; (g) reacción de Reimer-Tiemann. **10.** (Véase abajo para identificación de anillos matrices.) I, 2,4,6-trihidroxi-1,3-diazina; K, 3,6-dimetil-1,2-diazina; L, 3,5-dimetil-1,2-diazol; M, 2,3-dimetil-1,4-diazanaftaleno; N, 1,3-dioxolan-2-ona (carbonato de etileno); P, 3-indolol; R, 2,5-dimetil-1,4-diazina; S, 1,3-diazolid-2-ona (2-imidazolidona, etilenourea); T, 4,5-benzo-2-metil-1,3-diazol (2-metilbenzimidazol); W, 2,4-dihidroxiquinolina; BB, 1,2-diazolid-3-ona (3-pirazolidona); CC, 4,5-diazafenantreno; GG, dos unidades indol fusionadas 2,3 a 3',2'; HH, N-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina; II, 2-fenilbenzoxazol; JJ, el anillo bencénico de II completamente hidrogenado.



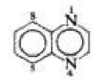
1,3-Diazina
(Pirimidina)



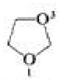
1,2-Diazina
(Piridazina)



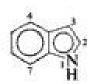
1,2-Diazol
(Pirazol)



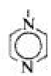
1,4-Diazanaftaleno
(Quinoxalina)



1,3-Dioxolano



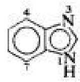
Indol
(Benzopirrol)



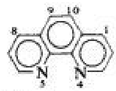
1,4-Diazina
(Pirazina)



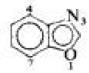
1,3-Diazol
(Imidazol)



Benzo-1,3-diazol
(Benzimidazol)



4,5-Diazafenantreno
(4,5-Fenantrolina)



Benzoxazol

11. LL, 3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2CH_2NH_2$; NN, 3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2COCl$; OO, amida; PP, una 7,8-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina 1-sustituida; papaverina, la isoquinolina sustituida correspondiente. **12.** VV, $(C_2H_5)_2NCH_2CH_2CH_2CHBrCH_3$; XX, 8-amino-6-metoxiquinolina; Plasmoquina, grupo 8-amino de XX alquilado por VV. **13.** Nicotina, 2-(3-piridil)-*N*-metilpirrolidina. **14.** DDD, *o*-hidroxibenzalacetofenona; (c) el oxígeno contribuye con un par de electrones para completar un sexteto aromático. **15.** NH_2 alifático > «piridínico» > NH «pirrólico». **16.** Acido tropínico, 2-COOH-5-CH_2COOH-*N*-metilpirrolidina. **18.** Seudotropina tiene —OH ecuatorial, es más estable. **19.** (a) Guvacina, ácido 1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinacarboxílico; arecaidina, *N*-metilguvacina; (b) ácido nicotínico. **20.** UUU, un enantiómero de etil-*n*-propil-*n*-butil-*n*-hexilmetano; la quiralidad no conlleva necesariamente actividad óptica detectable (véase Sec. 4.13). **21.** Ion dipolar pierde CO_2.

Capítulo 36

36.1 (a) Amida; véase Sec. 36.7; (b) amida; ácido 6-aminohexanoico; (c) éter; óxido de etileno; (d) cloroalqueno; 2-cloro-1,3-butadieno; (e) cloroalcano; 1,1-dicloroeteno. **36.2** (a) Amida; (b) éster; (c) acetal; (d) acetal. **36.3** Adición 1,2 y 1,4. **36.4** Combinación. **36.6** El agente de transferencia es el polímero. **36.9** (a) Transferencia de cadena.

2. Deshidratación, polimerización. **4.** Adición nucleofílica a carbonilo. **5.** Hidrólisis produce amina, alcohol y dióxido de carbono. **10.** ~$OCH_2CH_2COOCH_2CH_2COO$~; reacción en cadena. **11.** Anión en crecimiento separa un protón del disolvente. **12.** Algo de polimerización cabeza a cabeza. **13.** ~$NHCH_2(CH_2)_4CO$~; (b) reacción en cadena. **14.** Ciclohexanona. **16.** Compuestos iónicos a causa de la estabilidad de aniones bencílicos. **17.** A, *meso*, se asemeja al isotáctico; B, racémico, al sindiotáctico. **19.** Monómero actúa como agente de transferencia de cadena. **20.** Entrecruzamiento de enlaces entre posiciones alílicas a través de oxígeno. **22.** F, sindiotáctico; G, isotáctico.

Capítulo 37

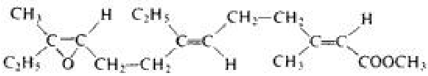
37.1 Descarboxilación. Acidos grasos podrían ser precursores de los hidrocarburos del petróleo. **37.2** (a) Unidad de isopreno. (b) Es probable que petróleo provenga de vegetales verdes. **37.3** Aceite de tung tiene contenido elevado de ácido eleosteárico (tres enlaces dobles). **37.4** Alcóxido es mal grupo saliente. **37.5** Conserva semiliquidez de membranas en la parte más fría del cuerpo.

1. Acido nervónico, *cis*- o *trans*-$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_{13}COOH$ (de hecho, *trans*). **2.** Transesterificación hacia una distribución más aleatoria de grupos acilo entre moléculas de glicéridos. **3.** El intermedio es un radical libre híbrido (alílico). **4.** 2,4-$(NO_2)_2C_6H_3O^-$ es un buen grupo saliente. **5.** Espermaceti, *n*-hexadecanoato de *n*-hexadecilo. **6.** Escisión de monoanión como ion dipolar (o con transferencia simultánea del protón) es lo más fácil, porque (a) se protona grupo alcoxi y (b) hay carga negativa doble sobre otros oxígenos:

$$R{-}\overset{+}{\underset{H}{O}}{-}PO_3^{2-} \xrightarrow{H_2O} ROH + H_2PO_4^-$$

7. Acido vacénico, *cis*-$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH(CH_2)_9COOH$. **8.** Acido corinomicolénico, *cis*-*n*-$C_{13}H_{27}$-$CH_2CH(COOH)CHOH(CH_2)_7CH{=}CHC_6H_{13}$-*n*. **9.** Acido tuberculosteárico, ácido 10-metiloctade-

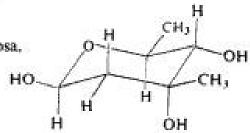
canoico. **10.** Acido C_{27}-ftienoico, $CH_3(CH_2)_{17}CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH{=}C(CH_3)COOH$. **11.** CC, ácido octadecanoico; DD, ácido 2-metiloctadecanoico. **12.** Hormona juvenil,



Capítulo 38

38.2 Fórmulas I-VIII, sección 38.11. **38.3** (a) 3; (b) 8. **38.4** Glucosa + $5HIO_4$ → 5HCOOH + HCHO. **38.5** A, ácido glucónico; B, glucitol; C, ácido glucárico; D, ácido glucurónico. **38.6** Fructosa. Aldosa → osazona → osona → 2-cetosa. **38.7** Idéntica en configuración del C-3, C-4 y C-5. **38.8** Alditol. **38.9** (a) dos tetrosas; (b) cuatro pentosas, ocho hexosas (véase Problema 38.2); (c) el quiral C más bajo tiene OH a la derecha. **38.10** Un producto (*S,S*) sería ópticamente activo, un producto (*meso*) ópticamente inactivo. **38.11** I, (+)-alosa; II, (+)-altrosa; VI, (−)-idosa; VII, (+)-galactosa; VIII, (+)-talosa. **38.15** (a) *R*; (b) *R*; (c) *S*; (d) *R*. **38.16** (*S*)-(+)-2-butanol. **38.17** (a) *S,S*-; (b) *R,R*-; (c) *R,S*-. **38.18** (b) 1:3; (c) el isómero favorecido en la serie L será imagen especular del isómero favorecido en la serie D. **38.19** L-(+)-Gulosa. **38.20** (a) 36.2 % α, 63.8 % β. **38.22** Acetilación sucede en C-1 para dar diastereómeros (anómeros). **38.23** (a) CH_3OH, HOOCCHO, y ácido D-glicérico. **38.24** HCHO en vez de HCOOH. **38.25** (a) Anillo de seis átomos; (b) HCOOH, OHC—CHO y $HOCH_2CHO$. **38.26** (a) Anillo de seis átomos; (b) enantiómero. **38.27** (a) Anillo de cinco átomos; (b) ópticamente activo, familia L; (c) enantiómero.

4. E y E′, alitol y galactitol; F, glucitol (o gulitol); H, glucitol (o gulitol); I e I′, alitol y galactitol; N, ribitol; O, arabitol (o lixitol). **5.** (a) P, glicósido del ácido glucurónico; (d) $HOCH_2(CHOH)_3COCOOH$. **6.** Paso determinante de la velocidad implica OH^- antes de reacción con Cu^{2+}: es probable la separación de un protón, conducente a la formación enodiol. **7.** (a) cinco carbonos, anillo de cinco átomos; (b) C-1 y C-4; (c) Q, α-D-arabinofuranósido de metilo. **8.** Salicina, *o*-(hidroximetil)fenil-β-D-glucopiranósido. **9.** Bio-inonosa, la pentahidroxiciclohexanona en que grupos —OH sucesivos son *trans* entre sí. **11.** (a) T, D-ribosa; U, D-arabinosa; (b) 3-fosfato. **12.** Z y AA son cetales: Z, furanosa con acetona haciendo puente entre C-1 y C-2, y entre C-5 y C-6; AA, furanosa, con acetona puente entre C-1 y C-2. **14.** Del tipo S_N1, con separación de ion oxonio relativamente estable (véase Sec. 21.13). **15.** (a) Protón en C-1 es el más desprotegido por dos oxígenos. (b) JJ, anómero β; KK, anómero α; (c) LL, anómero β; MM, anómero α; (d) NN, α-manosa; OO, β-manosa; PP, β-glucosa; QQ, α-glucosa. **16.** L-(−)-Micarosa,



; (e) α-glucósido; (f) anómero β.

17. (a) Efecto anómero (Sec. 38.20) estabiliza el anómero α; (b) efecto anómero estabiliza a los cloros diaxiales. **18.** (a) Por motivos estéricos, ninguna; el efecto anómero favorecería OAc axial en C-1. (b) No indica nada: en ambas conformaciones hay dos OAc ecuatoriales y dos axiales. (c) La razón de áreas de picos *e*:*a* sería 2:1 si OAc del C-1 fuese todo axial, 1:1 si fuese mitad axial, 0.5:1 nada axial. La razón 1.46:1.00 indica que OAc del C-1 es axial en 78 % de las moléculas.

Capítulo 39

39.1 Sólo difiere en C-1 de la unidad glucosa reducible. **39.2** Acido metoxiacético y ácido di-*O*-metil-D-glicérico. **39.3** 2,3,4,6-Tetra- y 2,3,6-tri-*O*-metil-D-glucosa. **39.4** D-Glucosa y D-eritrosa; indica unión al otro anillo en C-4. **39.6** Igual que en figura 39.1, salvo por uniones β en las tres primeras fórmulas. **39.7** 2,3,4,6-Tetra-*O*-metil-D-galactosa y ácido 2,3,5,6-tetra-*O*-metil-D-

glucónico. **39.8** D-Galactosa y D-eritrosa. **39.9** $(-92.4° + 52.7°)/2 = -19.9°$. **39.10** $C_{12}H_{20}O_{10}$, no reductor. **39.11** Sacarosa es un α-glucósido. **39.12** Acidos di-*O*-metil-L- y D-tartáricos. **39.13** 1 (0.025 %); 3 (0.075 %); 9 (0.225 %). **39.14** (a) Un grupo grande en posición axial. **39.15** (a) 3 moléculas de HCOOH por molécula de amilosa; (b) moles HCOOH/3 = moles amilosa; peso amilosa/moles amilosa = p. mol. amilosa; p. mol. amilosa/peso (de 162) por unidad de glucosa = unidades de glucosa por molécula de amilosa; (c) 980. **39.16** Un poli-α-D-glucopiranósido; unidad formadora de cadena, unión en C-1 y C-6; unidad que une cadenas, unión en C-1, C-3 y C-6; unidad terminal de cadena, unión en C-1. **39.17** Un poli-β-D-xilopiranósido; unidad que forma cadena, unión en C-1 y C-4; unidad que liga cadenas, unión en C-1, C-3 y C-4; unidad terminal de cadena, unión en C-1. **39.19** El extremo sulfonato iónico. **39.20** α: ciclohexano; β: PhF; γ: antraceno. **39.21** El *para* es el menor; el *meta*, el mayor.

1. Gentiobiosa, 6-*O*-(β-D-glucopiranosil)-D-glucopiranosa. **2.** (a) Trehalosa, α-D-glucopiranosil-α-D-glucopiranósido; (b) isotrehalosa, α-D-glucopiranosil-β-D-glucopiranósido; neotrehalosa, β-D-glucopiranosil-β-D-glucopiranósido. **4.** Rafinosa, unidad α-D-galactosilo ligado al C-6 de unidad glucosa de la sacarosa; melibiosa, 6-*O*-(α-D-galactopiranosil)-D-glucopiranosa. **5.** (a) Melezitosa, unidad α-D-glucopiranosilo ligada al C-3 de unidad fructosa de la sacarosa; turanosa, 3-*O*-(α-D-glucopiranosil)-D-fructofuranosa. **6.** Panosa, unidad α-D--glucopiranosilo ligada al C-6 de la mitad no reductora de maltosa; isomaltosa, 6-*O*-(α-D-glucopiranosil)-D-glucopiranosa. **7.** (b) Acido D-glucorónico; (c) D-xilosa. **9.** B, furano (Sec. 35.3); C, tetrahidrofurano (Secs. 35.5 y 19.9); E, $N{\equiv}C(CH_2)_4C{\equiv}N$. Furfural (Sec. 35.3). **12.** I, D-$CH_2OHCHOHCHOHCOOH$, ácido D-eritrónico; J, HOOCCHO, ácido glioxálico. **13.** (a) tres moléculas de HCOOH por moléculas de celulosa; (c) 1390 unidades de glucosa.

Capítulo 40

40.1 $-NH_2 > -COO^-$; protón va a $-NH_2$ para formar $^+H_3NCHRCOO^-$. **40.2** $-COOH > -NH_3^+$; $-COOH$ libera protón para formar $^+H_3NCHRCOO^-$. **40.5** (a) En ácido; (b) en básico; (c) más ácido y más básico que para glicina. **40.8** (−)-Cisteína y (−)-cistina. S tiene prioridad sobre O del grupo carbonilo. **40.9** Cuatro isómeros. **40.10** Cys-Cys, Hyl, Hyp, Ile. **40.12** Intermediario para Ala es $CH_3CH(NH_2)CN$. **40.13** A, $(CH_3)_2CHCH(COOEt)COCOOEt$; B, $(CH_3)_2CHCH_2COCOOEt$. **40.16** (a) 22.4 ml; (b) 44.8 ml; (c) nada N_2. **40.17** P. mol. mínimo = 114; podría ser valina. **40.20** Salmina, $AlaArg_{50}Gly_4IlePro_6Ser_7Val_3$. **40.21** Igual a fórmula empírica (problema anterior). **40.22** 70 300. **40.23** (a) 16 700; (b) 4. **40.24** Una sulfonamida, que es más resistente a la hidrólisis que carboxamidas (véase Sec. 27.7). **40.26** (a) $-COOH \rightarrow -CH_2OH$; (b) $-COOH \rightarrow -C(=O)NHNH_2$, una hidracida. **40.27** (a) Phe-Val-Asp-Glu-His; (b) His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu; (c) Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Gly-Phe-Phe. **40.28** (a) Cbz-Gly-Ala, $SOCl_2$; Phe; H_2, Pd. (b) $PhCH_2OCOCl$, Ala; $SOCl_2$; Gly; H_2, Pd. **40.29** En A, el poliestireno tiene grupos $-CH_2Cl$ ligados a anillos; en G, grupos $-CH_2Br$.

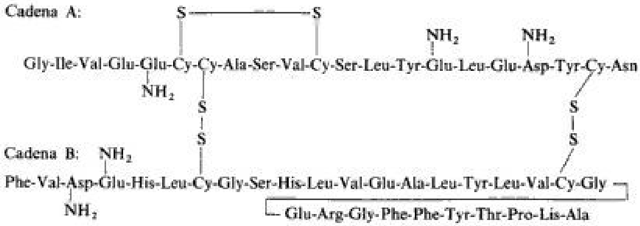
2. D, $HOCH_2CH_2CH_2CH(NH_3^+)COO^-$. **3.** (a) Dicetopiperazina, diamida cíclica; (b) ácido no saturado; (c) γ-lactama, amida con anillo de cinco átomos; (d) δ-lactama, amida con anillo de seis átomos. **5.** Betaína, $^+(CH_3)_3NCH_2COO^-$. **6.** Disminución polaridad del disolvente; partes lipófilas de las moléculas orgánicas salen de su amontonamiento. **8.** P. mol. mínimo = 13 000; mínimo, un átomo Fe y seis átomos S. **9.** (a) Aproximadamente 32 grupos $-CONH_2$; (b) 395-398 uniones peptídicas + grupos $-CONH_2$; (c) 367-370 residuos de aminoácidos.

10.

Val-Orn-Leu-Phe
-Pro-   -Pro-
Val-Orn-Leu-Phe

Gramicidina S
Decapéptido cíclico

11. Insulina de vacuno:



(g) DNP-NH$(CH_2)_4$CH(NH_3^+)COO$^-$ de ε-amino de Lys. Si Lys hubiese sido terminal en *N*, se formaría derivado DNP doble, y nada de DNP-Phe.

Capítulo 41

1. CO_2 se convierte en —COOH de malonil-CoA en reacción (1), sección 41.7; éste es el carbono que se pierde en reacción (4). **2.** Formación lenta (determinante de la velocidad) de un intermediario tetraédrico (véase Sec. 24.17), seguida de pérdida rápida de OR o SR. **3** (a) Condensación similar a aldólica entre grupos éster y ceto de oxalacetato; (b) condensación similar a aldólica entre grupos éster y ceto de la acetoacetil-CoA; reducción del éster a alcohol 1° por transferencia de hidruro. **4.** Oxidación biológica de ácidos grasos remueve dos carbonos a la vez, comenzando con el extremo carboxílico: «oxidación *beta*». **5.** Condensación *retro*-aldólica (inversa). **6.** Ultravioleta lejano. **7.** Hélice de una sola hebra. **8.** Dos diferentes ARN serían generados, y así dos grupos de aminoácidos.

Indice de materias

C

CH

D

E

F

G

I

J

K

L

M

N

O

P

Q

R

S

U

Y

Z

ENERGIAS DE DISOCIACION HETEROLITICA DE ENLACES, KCAL/MOL*

$A{:}B \rightarrow A^+ + {:}B^-$ ΔH = Energía de disociación heterolítica de enlace o $D(A^+ - B^-)$

Enlace	kcal/mol	kJ/mol	Enlace	kcal/mol	kJ/mol
H—H	401	1678	CH_3—H	313	1310
H—F	370	1548	CH_3—F	256	1071
H—Cl	334	1397	CH_3—Cl	227	950
H—Br	324	1356	CH_3—Br	219	916
H—I	315	1318	CH_3—I	212	887
H—OH	390	1632	CH_3—OH	274	1146

Enlace	kcal/mol	kJ/mol	Enlace	kcal/mol	kJ/mol	Enlace	kcal/mol	kJ/mol	Enlace	kcal/mol	kJ/mol
CH_3—Cl	227	950	CH_3—Br	219	916	CH_3—I	212	887	CH_3—OH	274	1146
C_2H_5—Cl	191	799	C_2H_5—Br	184	770	C_2H_5—I	176	736	C_2H_5—OH	242	1013
n-C_3H_7—Cl	185	774	*n*-C_3H_7—Br	178	745	*n*-C_3H_7—I	171	715	*n*-C_3H_7—OH	235	983
i-C_3H_7—Cl	170	711	*i*-C_3H_7—Br	164	686	*i*-C_3H_7—I	156	653	*i*-C_3H_7—OH	222	929
t-C_4H_9—Cl	157	657	*t*-C_4H_9—Br	149	623	*t*-C_4H_9—I	140	586	*t*-C_4H_9—OH	208	870
H_2C=CH—Cl	207	866	H_2C=CH—Br	200	837	H_2C=CH—I	194	812			
H_2C=$CHCH_2$—Cl	173	724	H_2C=$CHCH_2$—Br	165	690	H_2C=$CHCH_2$—I	159	665	H_2C=$CHCH_2$—OH	223	933
C_6H_5—Cl	219	916	C_6H_5—Br	210	879	C_6H_5—I	202	845	C_6H_5—OH	275	1151
$C_6H_5CH_2$—Cl	166	695	$C_6H_5CH_2$—Br	157	657	$C_6H_5CH_2$—I	149	623	$C_6H_5CH_2$—OH	215	900

* Los valores en azul representan kJ mol

FRECUENCIAS CARACTERISTICAS DE ABSORCION INFRARROJA[a]

Enlace	Tipo de compuesto	Intervalo de frecuencia, cm^{-1}	Referencia
C—H	Alcanos	2850-2960 1350-1470	Sec. 16.18
C—H	Alquenos	3020-3080 *(m)* 675-1000	Sec. 16.18
C—H	Anillos aromáticos	3000-3100 *(m)* 675-870	Sec. 16.18
C—H	Alquinos	3300	Sec. 16.18
C=C	Alquenos	1640-1680 *(v)*	Sec. 16.18
C≡C	Alquinos	2100-2260 *(v)*	Sec. 16.18
C—C	Anillos aromáticos	1500, 1600 *(v)*	Sec. 16.18
C—O	Alcoholes, éteres, ácidos carboxílicos, ésteres	1080-1300	Sec. 18.11 Sec. 19.18 Sec. 23.22 Sec. 24.25
C=O	Aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres	1690-1760	Sec. 21.16 Sec. 23.22 Sec. 24.25
O—H	Alcoholes monómeros, fenoles	3610-3640 *(v)*	Sec. 18.11 Sec. 28.14
	Alcoholes con puentes de hidrógeno, fenoles	3200-3600 *(ancha)*	Sec. 18.11 Sec. 28.14
	Acidos carboxílicos	2500-3000 *(ancha)*	Sec. 23.22
N—H	Aminas	3300-3500 *(m)*	Sec. 27.21
C—N	Aminas	1180-1360	Sec. 27.21
C≡N	Nitrilos	2210-2260 *(v)*	
—NO_2	Compuestos nitro	1515-1560 1345-1385	

[a] Todas las bandas intensas, salvo las marcadas: *m*, moderada; *v*, variable.

ENERGIAS DE DISOCIACION HOMOLITICA DE ENLACES, KCAL/MOL*

A:B → A· + ·B   ΔH = Energía de disociación homolítica de enlace o D(A – B)

Enlace	kcal/mol	kJ/mol	Enlace	kcal/mol	kJ/mol	Enlace	kcal/mol	kJ/mol
H—H	104	435				CH_3—H	104	435
H—F	136	569	F—F	38	159	CH_3—F	108	452
H—Cl	103	431	Cl—Cl	58	243	CH_3—Cl	84	352
H—Br	88	368	Br—Br	46	193	CH_3—Br	70	293
H—I	71	297	I—I	36	151	CH_3—I	56	234

Enlace	kcal/mol	kJ/mol	Enlace	kcal/mol	kJ/mol	Enlace	kcal/mol	kJ/mol	Enlace	kcal/mol	kJ/mol
CH_3—H	104	435	CH_3—CH_3	88	368	CH_3—Cl	84	352	CH_3—Br	70	293
C_2H_5—H	98	410	C_2H_5—CH_3	85	356	C_2H_5—Cl	81	339	C_2H_5—Br	69	289
n-C_3H_7—H	98	410	*n*-C_3H_7—CH_3	85	356	*n*-C_3H_7—Cl	82	343	*n*-C_3H_7—Br	69	289
i-C_3H_7—H	95	397	*i*-C_3H_7—CH_3	84	352	*i*-C_3H_7—Cl	81	339	*i*-C_3H_7—Br	68	285
t-C_4H_9—H	92	385	*t*-C_4H_9—CH_3	80	335	*t*-C_4H_9—Cl	79	331	*t*-C_4H_9—Br	63	264
H_2C=CH—H	108	452	H_2C=CH—CH_3	92	385	H_2C=CH—Cl	84	352			
H_2C=$CHCH_2$—H	88	368	H_2C=$CHCH_2$—CH_3	72	301	H_2C=$CHCH_2$—Cl	60	251	H_2C=$CHCH_2$—Br	47	197
C_6H_5—H	110	460	C_6H_5—CH_3	93	389	C_6H_5—Cl	86	360	C_6H_5—Br	72	301
$C_6H_5CH_2$—H	85	356	$C_6H_5CH_2$—CH_3	70	293	$C_6H_5CH_2$—Cl	68	285	$C_6H_5CH_2$—Br	51	213

* Los valores en azul representan kJ/mol

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS PROTONICOS CARACTERISTICOS

Tipo de protón		Desplazamiento químico, ppm δ
Ciclopropano		0.2
Primario	$R\overset{H}{\underset{H}{C}}$—H	0.9
Secundario	$R_2\overset{H}{C}$—H	1.3
Terciario	R_3C—H	1.5
Vinílico	C=C—H	4.6-5.9
Acetilénico	C≡C—H	2-3
Aromático	Ar—H	6-8.5
Bencílico	Ar—C—H	2.2-3
Alílico	$C{=}C{-}\overset{H}{\underset{H}{C}}$—H	1.7
Fluoruros	H—C—F	4-4.5
Cloruros	H—C—Cl	3-4
Bromuros	H—C—Br	2.5-4
Yoduros	H—C—I	2-4
Alcoholes	H—C—OH	3.4-4
Eteres	H—C—OR	3.3-4
Esteres	RCOO—C—H	3.7-4.1
Esteres	H—C—COOR	2-2.2
Acidos	H—C—COOH	2-2.6
Compuestos carbonílicos	H—C—C=O	2-2.7
Aldehidos	$R\overset{H}{C}$=O	9-10
Hidroxílicos	RO—H	1-5.5
Fenólicos	ArO—H	4-12
Enólicos	C=C—O—H	15-17
Carboxílico	RCOO—H	10.5-12
Amino	$R\overset{H}{N}$—H	1-5

SISTEMA PERIODICO DE LOS ELEMENTOS

Grupo	I	II											III	IV	V	VI	VII	VIII
Periodo																		
1	H 1																	He 2
2	Li 3	Be 4											B 5	C 6	N 7	O 8	F 9	Ne 10
3	Na 11	Mg 12					Elementos de transición						Al 13	Si 14	P 15	S 16	Cl 17	Ar 18
4	K 19	Ca 20	Sc 21	Ti 22	V 23	Cr 24	Mn 25	Fe 26	Co 27	Ni 28	Cu 29	Zn 30	Ga 31	Ge 32	As 33	Se 34	Br 35	Kr 36
5	Rb 37	Sr 38	Y 39	Zr 40	Nb 41	Mo 42	Tc 43	Ru 44	Rh 45	Pd 46	Ag 47	Cd 48	In 49	Sn 50	Sb 51	Te 52	I 53	Xe 54
6	Cs 55	Ba 56	* 57-71	Hf 72	Ta 73	W 74	Re 75	Os 76	Ir 77	Pt 78	Au 79	Hg 80	Tl 81	Pb 82	Bi 83	Po 84	At 85	Rn 86
7	Fr 87	Ra 88	† 89-103	Unq 104	Unp 105	Unh 106												
*Serie de los lantánidos				La 57	Ce 58	Pr 59	Nd 60	Pm 61	Sm 62	Eu 63	Gd 64	Tb 65	Dy 66	Ho 67	Er 68	Tm 69	Yb 70	Lu 71
†Serie de los actínidos				Ac 89	Th 90	Pa 91	U 92	Np 93	Pu 94	Am 95	Cm 96	Bk 97	Cf 98	Es 99	Fm 100	Md 101	No 102	Lr 103

PROGRAMAS EDUCATIVOS, S. A. DE C. V.
CALZ. CHABACANO NO. [illegible]
COL. ASTURIAS, DELG. CUAUHTEMOC,
C. P. [illegible], MÉXICO, D. F.

EMPRESA CERTIFICADA POR EL
INSTITUTO MEXICANO DE NORMALIZACIÓN
Y CERTIFICACIÓN A. C. BAJO LAS NORMAS
ISO-9002 [illegible]
CON EL NO. DE REGISTRO [illegible]
E ISO-14001 [illegible]
CON EL NO. DE REGISTRO [illegible]

PESOS ATOMICOS RELATIVOS ($^{12}C = 12$)

Elemento	Simbolo	Numero atómico	Peso atómico	Elemento	Simbolo	Número atómico	Peso atómico
Actinio	Ac	89	[227.0278]*	Litio	Li	3	6.941[a]
Aluminio	Al	13	26.98154	Lutecio	Lu	71	174.967
Americio	Am	95	[243]*	Magnesio	Mg	12	24.305
Antimonio	Sb	51	121.75	Manganeso	Mn	25	54.9380
Argón	Ar	18	39.948[a]	Mendelevio	Md	101	[258]*
Arsénico	As	33	74.9216	Mercurio	Hg	80	200.59
Astato	At	85	[210]*	Molibdeno	Mo	42	95.94
Azufre	S	16	32.06[a]	Neodimio	Nd	60	144.24
Bario	Ba	56	137.33	Neón	Ne	10	20.179
Berilio	Be	4	9.01218	Neptunio	Np	93	[237.0482]*
Berquelio	Bk	97	[247]*	Niobio	Nb	41	92.9064
Bismuto	Bi	83	208.9804	Níquel	Ni	28	59.69
Boro	B	5	10.81[a]	Nitrógeno	N	7	14.0067
Bromo	Br	35	79.904	Nobelio	No	102	[259]*
Cadmio	Cd	48	112.41	Oro	Au	79	196.9665
Calcio	Ca	20	40.08	Osmio	Os	76	190.2
Californio	Cf	98	[251]*	Oxigeno	O	8	15.9994[a]
Carbono	C	6	12.011[a]	Paladio	Pd	46	106.42
Cerio	Ce	58	140.12	Plata	Ag	47	107.868
Cesio	Cs	55	132.9054	Platino	Pt	78	195.08
Cinc	Zn	30	65.38	Plomo	Pb	82	207.2[a]
Circonio	Zr	40	91.22	Plutonio	Pu	94	[244]*
Cloro	Cl	17	35.453	Polonio	Po	84	[209]*
Cobalto	Co	27	58.9332	Potasio	K	19	39.0983
Cobre	Cu	29	63.546[a]	Praseodimio	Pr	59	140.9077
Criptón	Kr	36	83.80	Promecio	Pm	61	[145]*
Cromo	Cr	24	51.996	Protactinio	Pa	91	[231.0359]*
Curio	Cm	96	[247]*	Radio	Ra	88	[226.0254]*
Disprosio	Dy	66	162.50	Radón	Rn	86	[222]*
Einstenio	Es	99	[252]*	Renio	Re	75	186.207
Erbio	Er	68	167.26	Rodio	Rh	45	102.9055
Escandio	Sc	21	44.9559	Rubidio	Rb	37	85.4678
Estaño	Sn	50	118.69	Rutenio	Ru	44	101.07
Estroncio	Sr	38	87.62	Samario	Sm	62	150.36
Europio	Eu	63	151.96	Selenio	Se	34	78.96
Fermio	Fm	100	[257]*	Silicio	Si	14	28.0855[a]
Flúor	F	9	18.998403	Sodio	Na	11	22.98977
Fósforo	P	15	30.97376	Talio	Tl	81	204.383
Francio	Fr	87	[223]*	Tántalo	Ta	73	180.9479
Gadolinio	Gd	64	157.25	Tecnecio	Tc	43	[98]*
Galio	Ga	31	69.72	Telurio	Te	52	127.60
Germanio	Ge	32	72.59	Terbio	Tb	65	158.9254
Hafnio	Hf	72	178.49	Titanio	Ti	22	47.88
Helio	He	2	4.00260	Torio	Th	90	[232.0381]*
Hidrógeno	H	1	1.0079[a]	Tulio	Tm	69	168.9342
Hierro	Fe	26	55.847	Tungsteno	W	74	183.85
Holmio	Ho	67	164.9304	Unnilhexio	Unh	106	(263)
Indio	In	49	114.82	Unnilpentio	Unp	105	(262)
Iridio	Ir	77	192.22	Unnilquadio	Unq	104	(261)
Iterbio	Yb	70	173.04	Uranio	U	92	238.0289
Itrio	Y	39	88.9059	Vanadio	V	23	50.9415
Lantano	La	57	138.9055	Xenón	Xe	54	131.29
Laurencio	Lr	103	[260]*	Yodo	I	53	126.9045

* El número entre corchetes indica el número másico del isótopo de periodo de semidesintegración más largo conocido (o del mejor conocido para Pu, Po, Pm y Tc).

[a] El peso atómico varia, debido a la variación natural de la composición isotópica.

Una vez más, **Pearson Educación** presenta con orgullo esta obra clásica de la química orgánica.

En esta nueva edición los autores reorganizaron el material y agregaron nueva información con el fin de presentar el texto en tal forma que los alumnos puedan asimilarlo mejor. Como ejemplo, el estudio de los compuestos alicíclicos se difiere hasta el capítulo 12, y la mayor parte del análisis de la polimerización aparece ahora como capítulo independiente en la parte II, entre los Temas especiales. Asímismo los temas de mayor importancia se presentan en forma unificada con objeto de enfatizar su relevancia para la química orgánica.

Por otra parte, es preciso subrayar que esta edición se ha impreso a dos colores, lo cual tiene una finalidad didáctica que redunda en beneficio del estudiante.

PEARSON
Educación®

Visítenos en:
www.pearsoneducacion.net

ISBN 968-444-340-4

90000

9 789684 443402